

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005年9月9日 (09.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/082872 A1

(51) 国際特許分類: C07D 279/16, A61K 31/5415, A61P 29/00, 43/00, C07C 59/64, 69/734, 205/56

LTD.) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003821

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2005年2月28日 (28.02.2005)

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三溝 文雄 (SAMIZO, Fumio) [JP/JP]; 〒1048356 東京都中央区京橋 1 丁目 1 2 番 2 号 住友製薬株式会社内 Tokyo (JP). 堀内 良浩 (HORIUCHI, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒1130021 東京都文京区本駒込 5 丁目 2 - 1 - 8 0 1 Tokyo (JP). 福田 展久 (FUKUDA, Nobuhisa) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 坪井 克憲 (TSUBOI, Katsunori) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 牧田 淳 (MAKITA, Atsushi) [JP/JP]; 〒8700106 大分県大分市鶴崎 2 2 0 0 住友製薬株式会社内 Oita (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

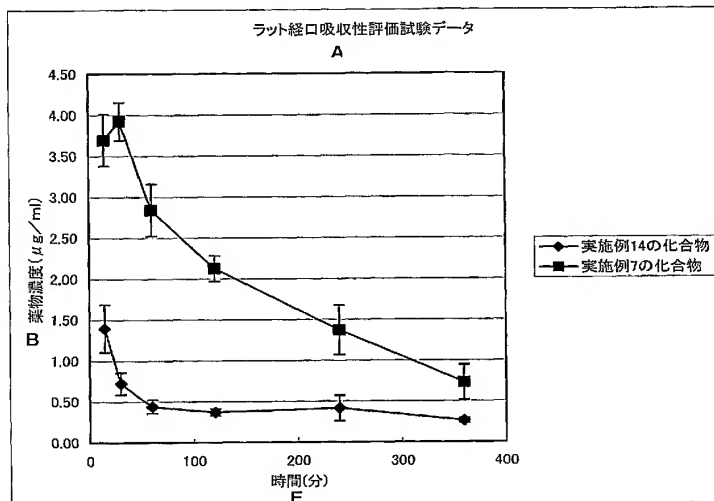
(30) 優先権データ:  
特願2004-057808 2004年3月2日 (02.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO.,

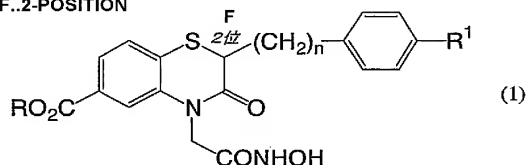
[続葉有])

(54) Title: BENZOTHAIAZIN-3-ONE COMPOUND AND INTERMEDIATE THEREFOR

(54) 発明の名称: ベンゾチアジン-3-オン化合物及びその製造中間体



A.. TEST DATA ON EVALUATION OF ORAL ABSORPTION IN RAT  
B.. DRUG CONCENTRATION (μg/ml)  
C.. COMPOUND OF EXAMPLE 14  
D.. COMPOUND OF EXAMPLE 7  
E.. TIME (min)  
F.. 2-POSITION



(57) Abstract: A medicine which contains as an active ingredient a benzothiazin-3-one compound represented by the formula (1): (wherein n is 3 or 4; R represents ethyl or hydrogen; and R<sup>1</sup> represents halogeno, alkoxy, haloalkyl, or haloalkoxy) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. It is useful as a therapeutic or preventive agent for arthrosis deformans, chondrodegenerative diseases such as chronic articular rheumatism, cancers, gingivitis, etc. Also provided are an intermediate for the compound and a process for producing the compound.

(57) 要約: 変形性関節症、慢性関節リウマチなどの軟骨変性疾患、癌及び歯肉炎等の治療剤又は予防剤として有用な、式(1): (式中、nは3又は4を表し、Rはエチル基又は水素原子を表し、R<sup>1</sup>はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基又はハロアルコキシ基を表す。)で表されるベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬品、その製造中間体、及びその製造方法を提供する。

WO 2005/082872 A1



(74) 代理人: 五十部 穰 (ISOBE, Yutaka); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## ベンゾチアジン-3-オン化合物及びその製造中間体

## 技術分野

- 5 本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤として有用な、新規なベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩、その製造中間体及びその製造法に関する。

## 背景技術

- 10 結合組織を構成する、コラーゲン及びプロテオグリカンに代表される細胞外マトリックスは、マトリックスメタロプロテアーゼ（以下、MMPと略する場合がある。）と呼ばれる一群の蛋白質分解酵素によって代謝される。MMPとしては、コラゲナーゼ（マトリックスメタロプロテアーゼ-1又はMMP-1とも言う。）、ゼラチナーゼA（マトリックスメタロプロテアーゼ-2又はMMP-2とも言う。）
- 15 、ストロメリシン（マトリックスメタロプロテアーゼ-3又はMMP-3とも言う。）、ゼラチナーゼB（マトリックスメタロプロテアーゼ-9又はMMP-9とも言う。）、コラゲナーゼ-3（マトリックスメタロプロテアーゼ-13又はMMP-13とも言う。）及び膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼ-1（MT1-MMP、MMP-14）等、現在23種類が知られている。生体内の細胞外マトリ
- 20 ックス量は、MMPの内在性阻害物質（例えば、TIMP（Tissue Inhibitor of matrix metallo-protease））によって、厳密に制御されている。しかし、そのバランスが崩れた場合には、MMPの酵素活性が異常に亢進し、結合組織の破壊を症状とする様々な疾患につながる。

- 該疾患としては例えば、関節軟骨の破壊を伴う変形性関節症及び慢性関節リウマチが挙げられる。変形性関節症及び慢性関節リウマチに関与するMMPとしては、
- 25 ストロメリシン及びコラゲナーゼ-3等が挙げられる（Annals of the Rheumatic Diseases. 59(6):455-61 (2000)及びJournal of Clinical Investigation. 99(7):1534-45 (1997)を参照）。

- また、MMPは基底膜を分解する酵素であり、癌細胞の周辺組織から血管内皮へ
- 30 の浸潤、すなわち癌転移に関与している。該MMPとしてはゼラチナーゼA、B等

が挙げられる (Pancreas. 24 (2) :169-78 (2002) を参照)。

MMP 阻害剤による、上記の疾患に対する治療、予防効果は、J. Exp. Med., 182, 449-457 (1995)、Inflamm. Res, 44, S117-S118 (1995)、British J. Pharmacol., 121, 540-546 (1997)、Inflamm. Res., 49, 144-146 (2000)、Am. J. Clin. Oncol., 22, 247-252 (1999)、Osteoarthritis and Cartilage, 10, 785-791 (2002) 等によって明らかにされている。従って、MMP 阻害剤は、変形性関節症及び慢性関節リウマチなどの軟骨変性疾患又は癌等の治療剤又は予防剤として有効であると考えられている。

MMP 阻害剤としては、数多くの化合物が知られている (Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 259-282 (1998) を参照)。例えば、2-ベンジルベンゾチアジン-3-オン化合物類 (国際公開パンフレット第 00/63197 号及び日本特許公報：特開 2002-12876 号公報) を挙げることができる。

しかしながら、現在においても、更に生体内で優れた効果を示す MMP 阻害剤が求められている。

一方、ベンゾチアジン-3-オン化合物の製造方法は、国際公開パンフレット第 00/63197 号に記載されているように公知である。また、 $\alpha$ -プロモカルボン酸誘導体とチオフェノール誘導体を DMF 中で縮合させる方法 (Chem. Pharm. Bull., 39, 2888 (1991) を参照) や、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の水酸基をアセトニトリル中でトリフルオロメタンスルホニル化し、ワンポットで求核剤と縮合させる方法が報告されている (Tetrahedron. Asymmetry, 3, 715 (1992) を参照)。しかしながら、ラセミ化が少なく、光学活性な  $\alpha$ -フェニルチオカルボン酸誘導体を収率良く製造する方法が求められていた。

また、前記ベンゾチアジン-3-オン化合物を製造するための製造中間体である、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法としては、例えば日本特許公報：特開平 10-84987 号公報に記載のパン酵母を用いる方法、日本特許公報：特開平 10-120621 号公報に記載の触媒を用いた不斉水素添加反応を、日本特許公報：特開 2000-309575 号公報に記載のヒダントイン誘導体を用いる方法、日本特許公報：特開 2002-37761 号公報に記載のキラルなエポキシド化合物のグリニア反応を用いる方法、又は Tetrahedron Lett., 39, 5501 (1998) に記載の DIP-Cl を用いる方法が知られている。しかし、光学純度の高い  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を更に収率良く製造する方法が求められていた。



## 発明の開示

本発明の課題は、変形性関節症又は慢性関節リウマチ等の軟骨変性疾患又は癌等の治療剤又は予防剤等として有用な新規な薬剤、その製造中間体及びその製造方法を提供することにある。

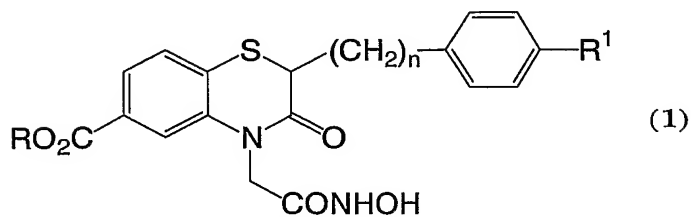
5 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、本発明のベンゾチアジン-3-オン化合物が、変形性関節症動物モデルに対して、経口投与で優れた薬理活性を示すことを見出した。更に、該化合物は、生体内において代謝を受けてエトキシカルボニル基が加水分解されることにより、高活性なカルボン酸体に変化し、プロドラッグとして作用を示すことがわかった。

10 また、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体を用いてベンゾチアジン-3-オン化合物の製造中間体を収率良く製造する方法、及び原料となる $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸を光学分割する方法等を見出した。

本発明は、上記の知見を元に完成するに至ったものである。

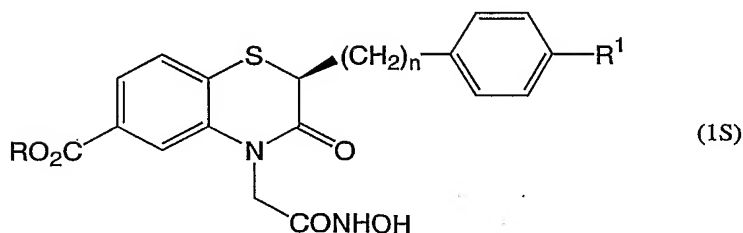
15 本発明は、以下の〔1〕～〔22〕で表される、MMP阻害剤として有用な、ベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩に関するものである。  
すなわち、

〔1〕 式（1）：



20 (式中、nは3又は4を表し、Rはエチル基又は水素原子を表し、R<sup>1</sup>はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基又はハロアルコキシ基を表す。)で表されるベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩；

〔2〕 式（1S）：



(式中、n、R及びR<sup>1</sup>は前記と同義である。)

で表されることを特徴とする、[1]に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩；

[3] R<sup>1</sup>がフッ素原子、塩素原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基である、[1]又は[2]に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩；

[4] Rがエチル基である、[1]～[3]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩；

[5] Rが水素原子である、[1]～[3]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩；

[6] 式(1)で表される化合物が、以下の化合物群：

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート、  
エチル 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート、  
エチル 2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート、  
エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート、  
エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート、  
エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

より選択される、[4]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

[7] 式(1)で表される化合物が(一)エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートである、[1]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

[8] 式(1)で表される化合物が、以下の化合物群：

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]  
]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸、2-[3-(4-クロロ  
フェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3, 4-ジ  
ヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸、2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピ  
5 ル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-  
ベンゾチアジン-6-カルボン酸、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オ  
キソ-2-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
ゾチアジン-6-カルボン酸、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-  
2-[3-[4-(トリフルオロメトキシフェニル)プロピル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
10 ゾチアジン-6-カルボン酸；4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メ  
トキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カル  
ボン酸

より選択される、[5]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩；

[9] 式(1)で表される化合物が(一)4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オ  
15 キソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸である、[1]に記載の化合物又はその薬学上許  
容される塩；

また、本発明は以下の[10]～[14]で表される、医薬組成物又は治療剤に  
関するものである。すなわち、

20 [10] [1]～[9]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物  
又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

[11] [1]～[9]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物  
又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテ  
アーゼ阻害剤；

25 [12] [1]～[9]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物  
又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する軟骨変性疾患もしくは炎症  
性疾患治療剤又は予防剤；

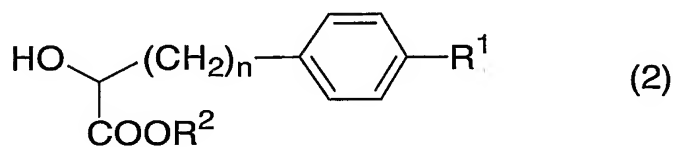
[13] [1]～[9]のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物  
又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌転移抑制剤；

30 [14] [4]、[6]、又は[7]に記載のベンゾチアジン-3-オン化合

物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する経口投与用医薬組成物。

また、本発明は以下の〔15〕～〔22〕で表される、式(1)で表される化合物の製造中間体に関するものである。すなわち、

〔15〕 式(2)：



(式中、 $n$ 及び $\text{R}^1$ は式(1)と同義であり、 $\text{R}^2$ は炭素数2又は3のアルキル基、4-ニトロベンジル基、又は2,2,2-トリクロロエチル基を表す。)

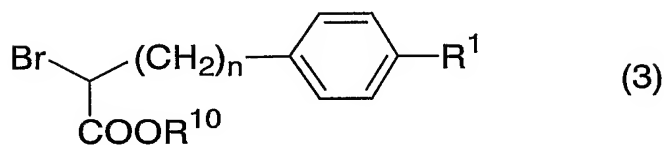
で表される化合物；

〔16〕 炭素数2又は3のアルキル基がエチル基である、〔15〕に記載の化合物；

〔17〕 立体配置がS体である、〔15〕又は〔16〕に記載の化合物；

〔18〕 立体配置がR体である、〔15〕又は〔16〕に記載の化合物；

〔19〕 式(3)：



(式中、 $n$ 及び $\text{R}^1$ は式(1)と同義であり、 $\text{R}^{10}$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、4-ニトロベンジル基、又は2,2,2-トリクロロエチル基を表す。)

で表される化合物；

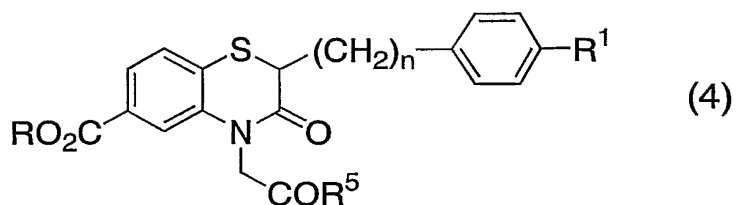
〔20〕 炭素数1～6のアルキル基がメチル基又はエチル基である、〔19〕に記載の化合物；

〔21〕 立体配置がS体である、〔19〕又は〔20〕に記載の化合物；

〔22〕 立体配置がR体である、〔19〕又は〔20〕に記載の化合物。

また、本発明は以下の〔23〕～〔24〕で表される、〔1〕～〔9〕のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその製造中間体の製造方法に関するものである。すなわち、

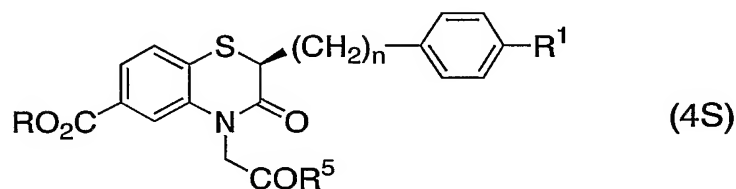
〔23〕 式(4)：



(式中、 $n$ 、 $R$  及び  $R^1$  は前記と同義であり、 $R^5$  は水酸基、アルコキシ基又はヒドロキシアミノ基を表す。)

で表される化合物を、Water-modified Sharpless試薬又は(-)-8, 8-(ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジンもしくは(+)-8, 8-(ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジンで酸化することを特徴とする式(4)で表される化合物の光学活性体の製造方法。

[24] 酸化剤が(+)-8, 8-(ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジンであり、光学活性体が式(4S)：

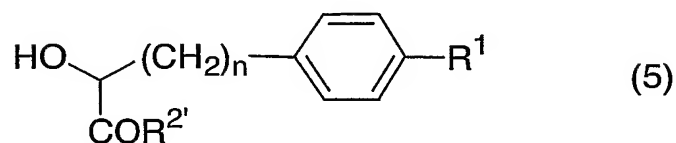


(式中、 $n$ 、 $R$ 、 $R^1$  及び  $R^5$  は前記と同義である。)

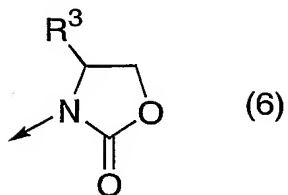
で表されることを特徴とする、[23]に記載の製造方法。

また、本発明は以下の[25]～[26]で表される、ベンゾチアジン-3-オン化合物の製造中間体の製造方法、[27]で表される製造中間体に関するものである。すなわち、

[25] 式(5)：



[式中、 $n$  及び  $R^1$  は前記と同義であり、 $R^{2'}$  はカルボキシ基の保護基又は式(6)：

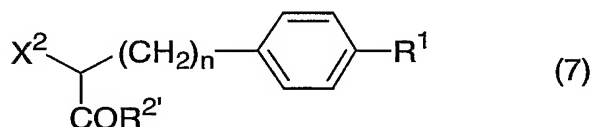


(式中、 $R^3$  はアルキル基又はアリール基を表す。)

で表される基を表す。]

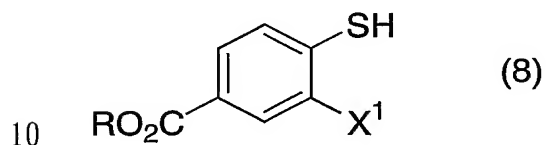
で表される化合物を、臭素化試薬又はトリフルオロメタンスルホン化試薬と反応

5 させて、式 (7) :



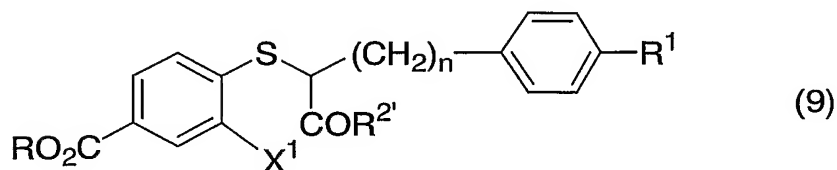
(式中、 $n$ 、 $R^1$  及び  $R^{2'}$  は前記と同義であり、 $X^2$  は臭素原子又はトリフルオロメタンスルホンオキシ基を表す。)

で表される化合物に変換し、次いで塩基の存在下に式 (8) :



(式中、 $X^1$  は、ハロゲン原子又はニトロ基を表し、 $R$  は前記と同義である。)

で表される化合物又はその塩と反応させることを特徴とする、式 (9) :

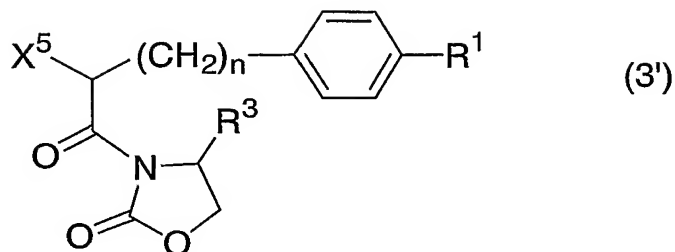


(式中、 $n$ 、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^{2'}$  及び  $R$  は前記と同義である。)

15 で表される化合物の製造方法 ;

[26]  $X^1$  が臭素原子又はニトロ基であり、 $X^2$  がトリフルオロメタンスルホンオキシ基である、[25] に記載の製造方法 ;

[27] 式 (3') :

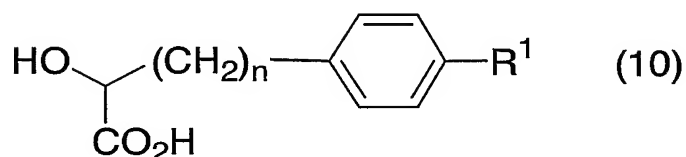


(式中、 $n$ 、 $R^1$  及び  $R^3$  は、前記と同義であり、 $X^5$  は臭素原子又は水酸基を表す。)

で表される化合物。

- 5      また、本発明は以下の〔28〕～〔30〕で表される、光学活性な  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の製造方法に関するものである。すなわち、

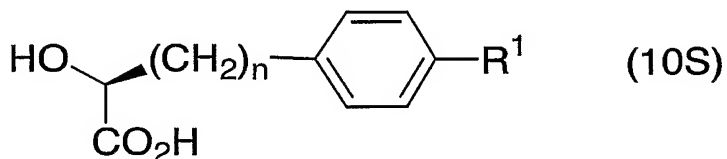
〔28〕 式(10)：



(式中、 $n$  及び  $R^1$  は前記と同義である。)

- 10    で表される化合物のラセミ体に、不活性溶媒中で光学活性な  $\alpha$ -トリルエチルアミンを加えることによりジアステレオマーを形成させて光学分割することの特徴とする、前記式(10)で表される化合物の光学活性化合物の製造方法；

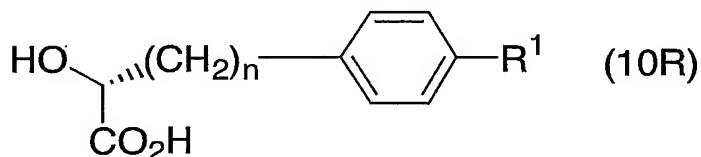
〔29〕 光学活性な  $\alpha$ -トリルエチルアミンが、(−)- $\alpha$ -トリルエチルアミンであり、式(10)で表される化合物の光学活性化合物が式(10S)：



15    (式中、 $n$  及び  $R^1$  は前記と式(10)と同義である。)

で表されるS体化合物又はその塩である、〔28〕に記載の製造方法；

〔30〕 光学活性な  $\alpha$ -トリルエチルアミンが、(+)- $\alpha$ -トリルエチルアミンであり、式(10)で表される化合物の光学活性化合物が式(10R)：



## 10

(式中、 $n$ 及び $R^1$ は前記と式(10)と同義である。)

で表されるR体化合物又はその塩である、[28]に記載の製造方法。

## 図面の簡単な説明

5 図1はラットを用いた経口吸収性の評価試験結果を示す図である。

## 発明を実施するための最良の形態

本明細書において、 $R^1$ におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、  
臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。 $R^1$ におけるハロゲン原子は、好ましく  
10 はフッ素原子又は塩素原子を表す。

本明細書において、 $R^1$ におけるアルコキシ基は、炭素数1～4の直鎖もしくは  
分枝のアルコキシ基を表し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、  
イソプロポキシ基、ブトキシ基、1-メチルー1-プロポキシ基、1-メチルー  
2-プロポキシ基、2-メチルー1-プロポキシ基又は2-メチルー2-プロポキ  
15 シ基等が挙げられる。 $R^1$ におけるアルコキシ基は好ましくはメトキシ基を表す。

本明細書において、 $R^1$ におけるハロアルキル基は、1～5個の同一もしくは異  
なるハロゲン原子を有する、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝のハロアルキル基を  
表し、具体的にはトリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基又は  
2-フルオロエチル基等が挙げられる。 $R^1$ は好ましくはトリフルオロメチル基を  
20 表す。

本明細書において、 $R^1$ におけるハロアルコキシ基は、1～5個の同一もしくは  
異なるハロゲン原子を有する、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝のハロアルコキシ  
基を表し、具体的にはトリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキ  
シ基又は2-フルオロエトキシ基等が挙げられる。 $R^1$ は好ましくはトリフルオロ  
25 メトキシ基を表す。

本明細書において、 $R^3$ におけるアルキル基は、炭素数1～4の直鎖もしくは分  
枝のアルキル基を表し、具体的にはイソプロピル基又はイソブチル基等が挙げられ  
る。また、 $R^3$ におけるアリール基としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-  
ナフチル基、又はベンジル基等が挙げられる。

30 本発明の第一の態様は、前記式(1)で表される化合物又はその薬学上許容さ



れる塩に関する。

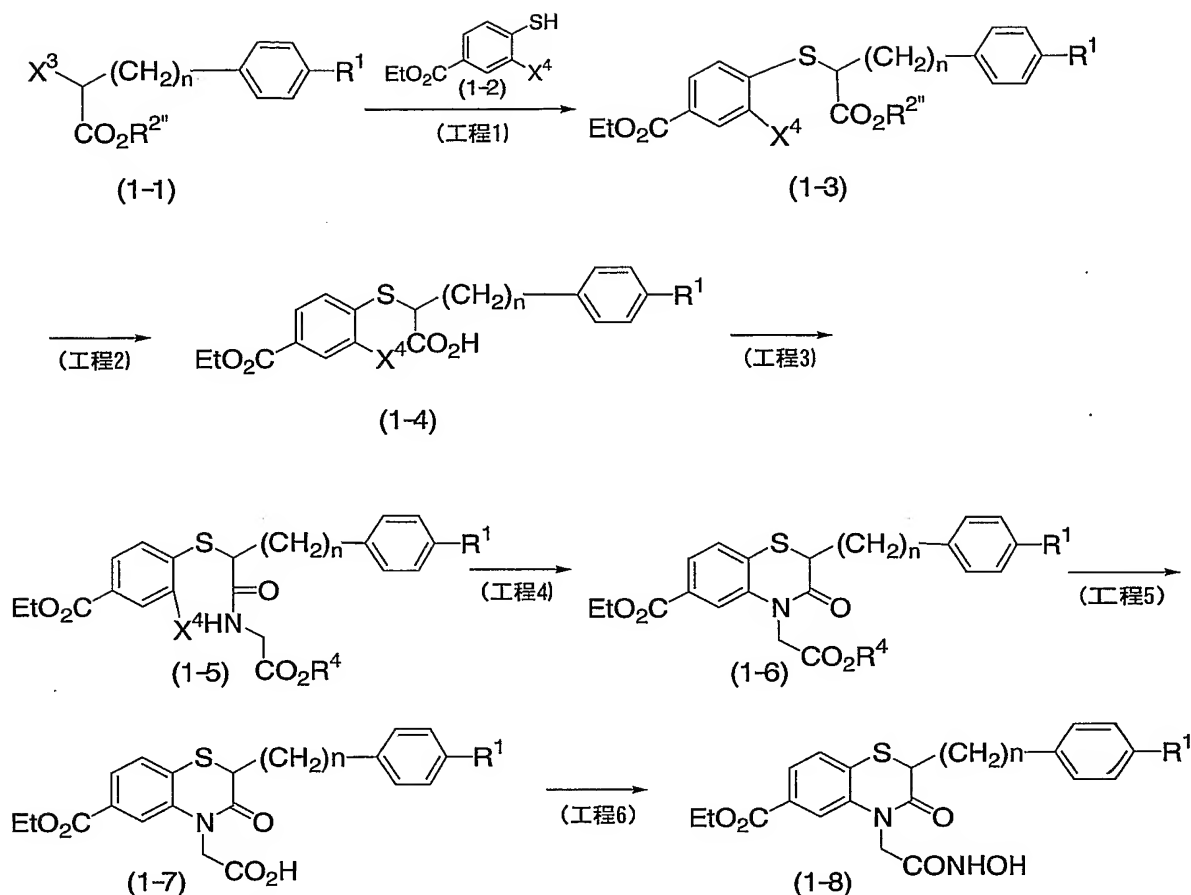
式（１）で表される化合物は、ベンゾチアジン骨格の２位に不斉炭素原子を有するが、式（１）はその光学異性体を共に含む概念である。式（１）で表される化合物は、光学活性体であることが望ましく、該不斉炭素原子の立体配置は好ましくは  
5 Sである（本明細書において、不斉炭素原子の立体配置に関するR及びSの表記については、IUPAC有機化学命名法の規則に従う）。該光学活性体として、特に好ましくは、（－）－エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(  
4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-  
6-カルボキシラート又は（－）－4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-  
10 (4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-  
6-カルボン酸が挙げられる。

式（１）で表される本発明の化合物は、国際公開パンフレット第00/631  
97号に記載された方法等の公知の方法、それに準ずる方法、又は本発明の方法を  
随時組み合わせて製造することができる。以下に具体的な製造法を挙げる。

式（１）においてRがエチル基を表す場合、製造法1～4に準じて製造することができる。

#### 製造法1

1 2



(式中、 $n$  及び  $\text{R}^1$  は前記と同義であり、 $\text{X}^3$  及び  $\text{X}^4$  は独立して脱離基を表し、 $\text{R}^{2''}$  及び  $\text{R}^4$  は独立してカルボキシ基の保護基を表す)

製造法 1 において、 $\text{R}^{2''}$  及び  $\text{R}^4$  で表されるカルボキシ基の保護基としては、

- 5 エチルエステルが加水分解されない条件で除去可能な、当業者に汎用されている保護基が挙げられ、具体的にはベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、*p*-メトキシベンジル基又はtert-ブチル基等の保護基が好適である。該保護基については、「プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス」(第3版; T. W. グリーン著; John Wiley & Sons, Inc. (1999); 以下これをグリーン文献と称する)に
- 10 記載されている。また、 $\text{X}^3$  及び  $\text{X}^4$  で表される脱離基としては臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又はスルホニルオキシ基が挙げられる。当該スルホニルオキシ基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のハロアルキルスルホニルオキシ基もしくはメタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基、又は*p*-トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基が挙げ
- 15 げられる。 $\text{X}^4$  としては、臭素原子が好適である。

## 1 3

## (工程 1)

式 (1-1) の化合物と式 (1-2) の化合物をアセトニトリル、THF 等の不活性溶媒中で、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の適当な塩基の存在下に反応させることにより、式 (1-3) の化合物を製造することができる。

## 5 (工程 2)

式 (1-3) の化合物のカルボキシ基の保護基 (すなわち  $R^{2'}$  で表される基) を、前記「グリーン文献」等に記載の方法のうち、エチルエステルが加水分解されない条件で、脱保護することができる。例えば  $R^{2'}$  が p-ニトロベンジル基の場合、無溶媒もしくは THF 等の親水性溶媒中で、酢酸もしくは塩化アンモニウム等の酸の存在下に、鉄又は亜鉛などの金属を反応させることによって、式 (1-4) の化合物を製造することができる。

## (工程 3)

式 (1-4) の化合物に塩化メチレン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) もしくはカルボニルジイミダゾール (CDI) 等縮合剤を用いて、グリシンエステルを反応させることによって、式 (1-5) の化合物を製造することができる。ここで、必要に応じて活性化剤を添加してもよく、該活性化剤としては、例えば N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) もしくは N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) 等が挙げられる。

## (工程 4)

式 (1-5) の化合物にトルエン等の不活性溶媒中、炭酸セシウム等の塩基の存在下に、金属触媒及びそのリガンドを加えて分子内アミド化反応に供することによって、式 (1-6) のベンゾチアジン-3-オン化合物を製造することができる。本工程については、例えば、「Buchwaldら 著; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119 p 845 1-8458 (1997)」に記載の方法に従って実施することができる。具体的な金属触媒としては、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等が挙げられる。リガンドとしては、例えば 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf)、トリス (o-トリルホスフィン) 等が挙げられる。特に好ましくは dppf を挙げるこ

できる。

ここで用いられる不活性溶媒としては特に限定は無く、例えばトルエン等を用いることができる。不活性溶媒は原料1 gに対して10～50 ml、好ましくは30 ml～40 ml用いることができる。反応温度は特に限定はないが、通常60℃～120℃で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常3時間～8時間である。

(工程5)

式(1-6)の化合物のエステルの種類によって適宜選択された方法によって、式(1-7)の化合物を製造することができる。例えば「コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ」(R. C. ラロック著, VCH パブリケーションズ第2版, Inc. ニューヨーク (1999) ; 以下これをラロック文献と称する)に記載の方法が挙げられる。例えば、 $R^4$ がtert-ブチル基の場合、必要に応じてジメチルスルフィド、アニソール、水等のスカベンジャーの存在下にトリフルオロ酢酸又は塩酸等の酸を用いたり、塩化メチレンなどの非プロトン性溶媒中、必要に応じてジメチルスルフィド等のスルフィド化合物の存在下、三塩化ホウ素等のルイス酸を用いたりすることができる。また、 $R^4$ がベンジル基の場合、式(1-6)の化合物にエタノール等の不活性溶媒中、パラジウム-炭素等の触媒存在下、水素添加反応を行うことができる。また、 $R^4$ がp-ニトロベンジル基の場合、上記の $R^4$ がベンジル基の場合と同じ方法又は亜鉛もしくは鉄存在下に酢酸中で還元反応を行うことができる。

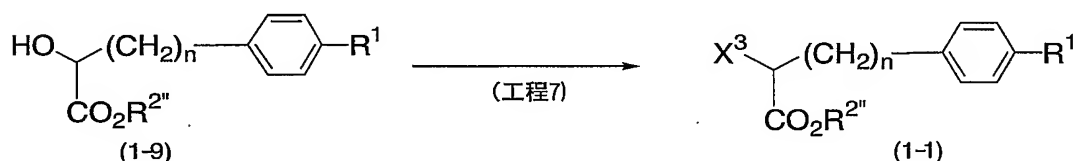
(工程6)

式(1-7)の化合物のカルボキシ基を活性化した後、ヒドロキシルアミン又はヒドロキシルアミン誘導体を反応させることにより、式(1)においてRがエチル基を表す式(1-8)の化合物へ導くことができる。カルボキシ基を活性化する方法としては、当業者に汎用されているアミド結合形成反応が挙げられ、該方法については例えば「ラロック文献」、又は「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫ら著、丸善、1985年)等に記載されている。具体的には、(1-7)の化合物を、塩化ピバロイル等を用いる酸塩化物法、クロロ蟻酸アルキル等を用いる混合酸無水物法、ペンタフルオロフェニルエステル等の活性エステル法等が挙げられ、カルボキシ基を活性化した後、ヒドロキシルアミン又はヒドロキシルアミン誘導体と反応さ

5 せることができる。例えば、式(1-7)の化合物をTHF等の不活性溶媒中、N-メチルモルホリン等の塩基の存在下にクロロ蟻酸イソブチルで処理した後、O-トリメチルシリルヒドロキシルアミン等の試薬と反応させ、得られた生成物を希塩酸等の酸で脱シリル化することにより、式(1)においてRがエチル基を表す場合に相当する式(1-8)の化合物を製造することができる。

式(1)で表される化合物の製造中間体である、式(1-1)で表される化合物は、それ自体新規である。

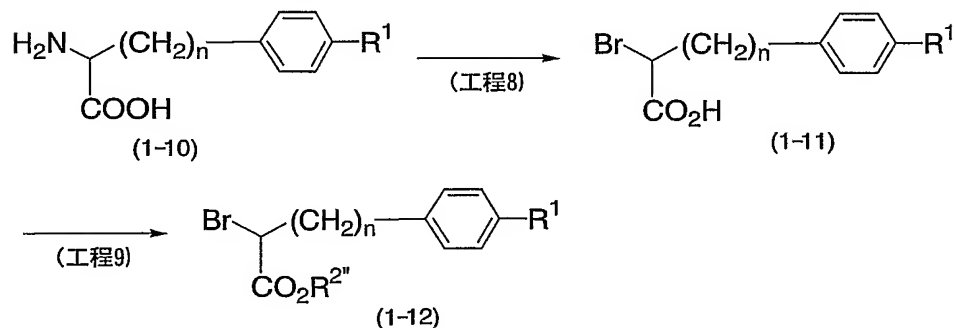
式(1-1)で表される化合物は、例えば以下の方法で製造することができる。



10 (式中、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2''</sup>及びX<sup>3</sup>は前記と同義である。)

すなわち、X<sup>3</sup>がスルホニルオキシ基を表す場合、式(1-9)の化合物を、アセトニトリル、塩化メチレン、THF等の不活性溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下に、スルホン酸無水物やスルホン酸塩化物と反応させることにより、式(1-1)の化合物を製造することができる。

15 一方、X<sup>3</sup>が臭素原子を表す場合、式(1-9)の化合物に、四臭化炭素及びトリフェニルホスフィンを反応させることにより、式(1-1)の化合物を製造することができる。また、式(1-9)の化合物に、臭化チオニル又は三臭化リンを反応させることによっても製造することができる。また、X<sup>3</sup>が臭素原子を表す場合、式(1-1)の化合物は以下の方法で製造することもできる。



20 (式中、n、R<sup>1</sup>、及びR<sup>2''</sup>は前記と同義である。)

すなわち、式(1-10)の化合物を塩化水素水、臭化水素水、硫酸水溶液等の酸性水溶液、酢酸等の有機酸溶媒、又は前記有機酸溶媒とトルエン、ジオキサンも

しくはTHF等の不活性有機溶媒との混合液中で、亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾ化し、次いでこれを臭化カリウム、臭化ナトリウム、臭化リチウム水溶液等で処理することによって、式(1-11)の化合物へ導くことができる。式(1-11)の化合物を、当業者に公知の方法に従ってエステル化することにより、式(1-12)の化合物とすることができる。当該方法については、国際公開パンフレット第00/63197号、Synthesis, 583 (1999)、又はTetrahedron Letters, 28, 1993 (1987)に記載されている。

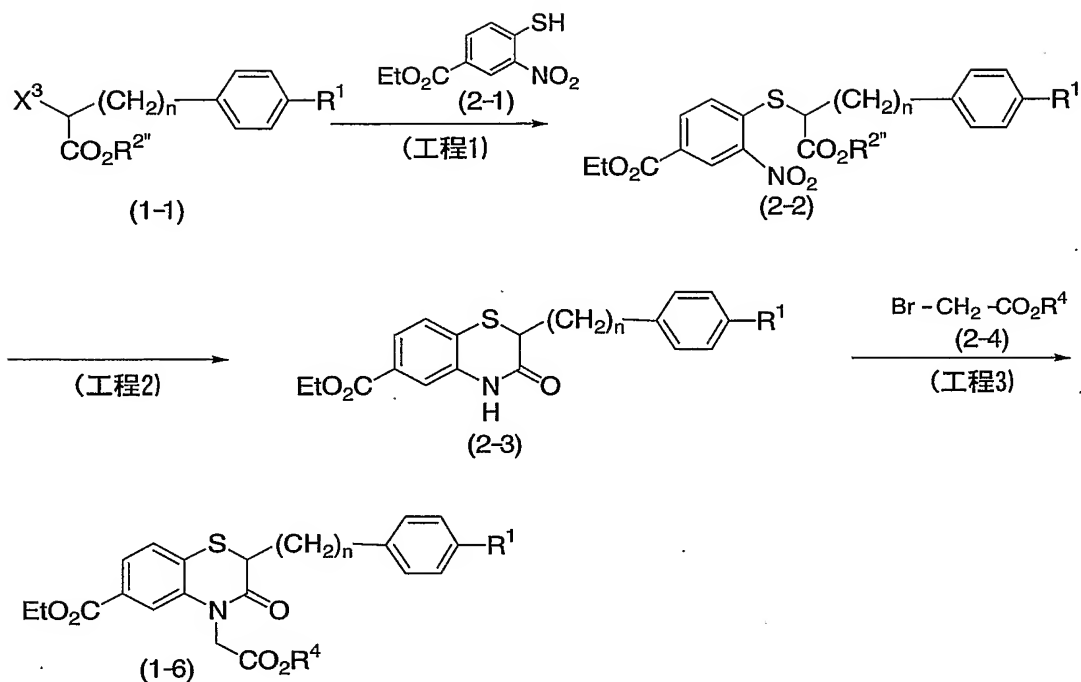
又、式(1-1)の化合物はTetrahedron Asymmetry, 6, 1919 (1995)に記載された公知の方法を用いて製造することもできる。

式(1-10)の化合物は公知化合物であり、当業者に公知の方法で調製することができる。具体的には、Tetrahedron, 58, 6117 (2002)に記載された方法で合成することができる。

式(1-9)の化合物は、公知の方法又は本明細書実施例に記載の方法等で製造することができる。また、式(1-9)の化合物の光学活性体の製造法については後述する製造法6又は7等において詳細に説明する。

前記式(1-6)の化合物は、以下の製造法2に準じて製造することもできる。

#### 製造法2



(式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^4$  及び  $X^3$  は前記と同義である。)

ここで、 $X^3$  で表される脱離基としては臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基が挙げられる。

(工程 1)

式 (1-1) の化合物と式 (2-1) の化合物を THF 等の不活性溶媒中で、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の適当な塩基の存在下に反応させることにより、式 (2-2) の化合物を製造することができる。

10 (工程 2)

式 (2-2) の化合物に、無溶媒又はトルエン等の溶媒中で、酢酸もしくは塩化アンモニウム の存在下に、鉄もしくは亜鉛を反応させることにより環化反応を行い、式 (2-3) の化合物を製造することができる。製造法 2 において、 $R^{2''}$  で表されるカルボキシ基の保護基としては、当業者に汎用されている保護基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基又は p-ニトロベンジル基等の保護基が好適である。

(工程 3)

式 (2-3) の化合物と式 (2-4) の化合物を、ジメチルホルムアミド等の不

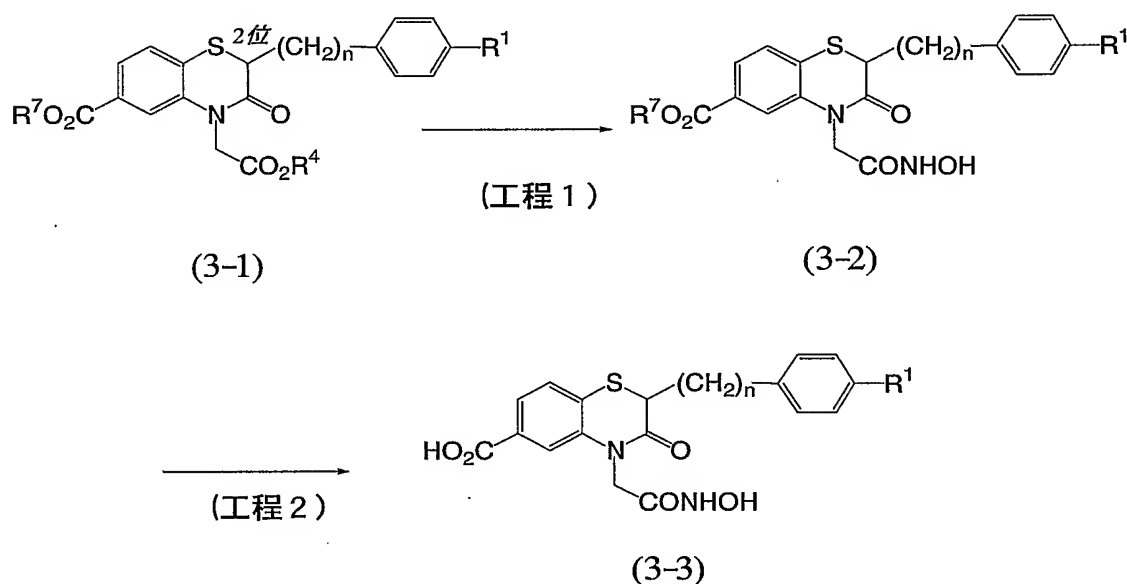
活性溶媒中、炭酸セシウムもしくは炭酸カリウム又は水素化ナトリウム等の塩基の存在下に反応させることにより、式（１－６）の化合物を製造することができる。

式（１－６）の化合物は前記製造法１に記載の方法で式（１－８）の化合物へ変換することができる。

5

式（１）で表される化合物において、Rが水素原子を表す場合に相当する式（３－３）の化合物は、以下の製造法３に準じて製造することができる。

### 製造法３



10 (式中、 $R^1$ 、 $R^4$  及び  $n$  は前記と同義であり、 $R^7$  はカルボキシ基の保護基を表す。)

(工程１)

式（３－１）で表される化合物の $R^4$ を選択的に除去し、前記の製造法１における工程２又は工程５と類似の方法によって式（３－２）で表される化合物を製造する  
 15 ことができる。ここで、 $R^4$ と $R^7$ の保護基の組み合わせは、 $R^4$ を除去する際に $R^7$ が同時に除去されない条件が選択できる組み合わせであればよく、例えば、エチルエステルと（置換）ベンジルエステル、エチルエステルとtert-ブチルエステル、（置換）ベンジルエステルとtert-ブチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルとtert-ブチルエステル等が用いられ、p-ニトロ  
 20 ベンジルエステルとtert-ブチルエステル、ベンジルエステルとtert-ブチル



チルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルとtert-ブチルエステルの組み合わせ等が好適である。それぞれの保護／脱保護条件については「グリーン文献」を参照すればよい。

尚、式(3-1)の化合物は製造法1と同様にして製造できる。

5 (工程2)

式(3-2)で表される化合物のエステルを脱保護反応によりカルボキシ基へ変換することによって、式(3-3)の化合物を製造でき、例えば、R<sup>7</sup>がエチル基等のアルキル基の場合には、エタノール等のアルコール性溶媒中でアルカリ性水溶液を用いて加水分解することができる。当該アルカリ性水溶液としては、水酸化リチウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化セシウム水溶液又は水酸化バリウム水溶液が挙げられ、好適には水酸化リチウム水溶液、水酸化カリウム水溶液又は水酸化ナトリウム水溶液が挙げられる。

式(3-2)で表される化合物が後述の製造法等によって合成された光学活性体である場合は、前記のアルカリ性水溶液による加水分解等の条件下ではラセミ化が進行し、式(3-3)で表される化合物の光学純度が大きく低下する場合がある。ラセミ化の進行を回避する方法としては、たとえば、5mM~5Mのテトラヒドロフラン溶媒中、1%~50%アルカリ性水溶液を低温で加える方法が挙げられる。反応温度としては、-25℃~15℃が挙げられ、好適には-20℃~5℃が挙げられ、さらに好適には-15℃~-5℃が挙げられる。使用するアルカリ性水溶液として、好ましくは、水酸化カリウム水溶液又は水酸化ナトリウム水溶液が挙げられる。加えるアルカリ金属塩の当量としては1~10当量が挙げられ、好適には2~5当量が挙げられ、さらに好適には2~3当量が挙げられる。

また、リパーゼもしくはエステラーゼ等の当業者に公知の加水分解酵素で式(3-2)の化合物を加水分解することによって、式(3-3)で表される化合物を、原料となる式(3-2)の化合物の光学純度を保持して製造することもできる。

製造法1における製造中間体：式(1-3)の化合物、製造法2における製造中間体：式(2-2)の化合物、又は後述する製造法6における製造中間体：式(5-7)の化合物等の製造中間体は、以下の製造法4に準じて製造することができる。製造法4による式(9)で表される化合物の製造方法もまた、本発明の範疇であ

る。

#### 製造法 4

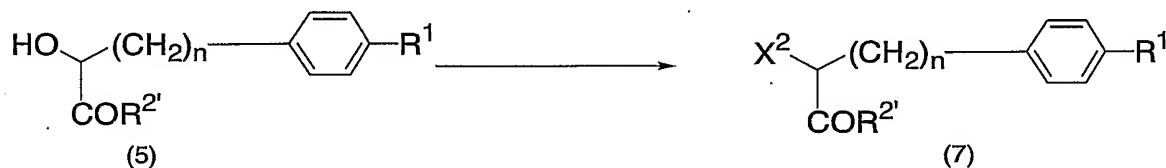
式 (1) で表される化合物等のベンゾチアジン-3-オン化合物の製造中間体である、式 (9) で表される化合物の製造方法について、以下詳細に説明する。

#### 5 (工程 1)

原料となる式 (5) の化合物は、前述の製造法及び本明細書実施例に記載の方法で製造することができる。

式 (5)、式 (7) 及び式 (9) において、 $n$  は好ましくは 3 又は 4 を表す。

10 式 (7) で表される化合物は、式 (5) で表される化合物から以下の方法で製造することができる。



(式中、 $n$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{2'}$  及び  $\text{X}^2$  は前記と同義である。)

すなわち、 $\text{X}^2$  がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合、式 (5) の化合物を、不活性溶媒中、トリエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン等の有機アミン  
 15 で代表される塩基の存在下に、トリフルオロメタンスルホニル化試薬である無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより、式 (7) の化合物を製造することができる。塩基は、通常原料 1 モルあたり、1.0 モル～1.2 モル用いることができる。

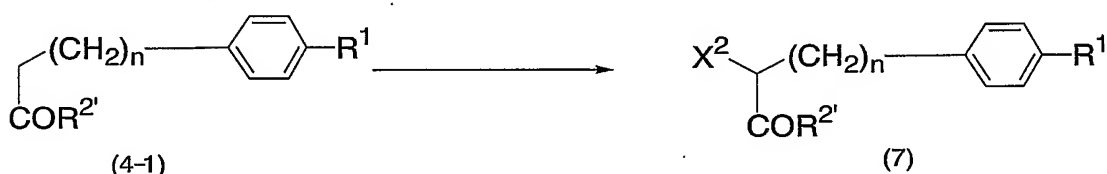
20 製造法 4 において、 $\text{R}^{2'}$  として好ましくは、炭素数 1～6 のアルコキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基又は 2, 2, 2-トリクロロエトキシ基が挙げられ、前記アルコキシ基として好ましくは炭素数 2 又は 3 のアルコキシ基が挙げられる。

ここで不活性溶媒としては特に限定は無いが、好ましくはアセトニトリル、塩化メチレン、THF 等を用いることができる。更に好ましい不活性溶媒はアセトニトリルである。不活性溶媒は原料 1 g に対して 3 ml～5 ml 用いることができる。  
 25 反応温度は特に限定はないが、通常  $-30^\circ\text{C}$ ～ $-5^\circ\text{C}$  で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常 0.5 時間～2 時間である。

一方、 $\text{X}^2$  が臭素原子の場合、前述の製造法 1 に記載された方法、すなわちトリ

フェニルホスフィン及び四臭化炭素を臭素化剤として用いるなどの方法で、式（7）の化合物を製造することができる。

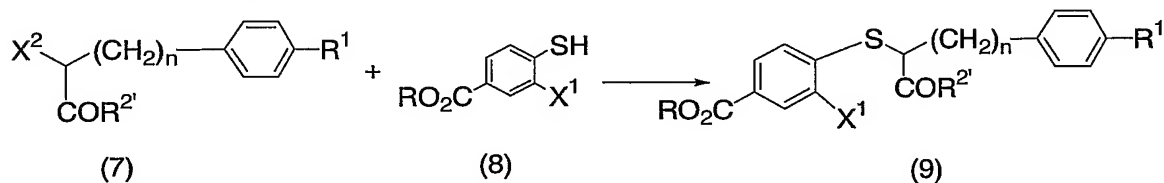
又、 $X^2$  が臭素原子の場合、以下に示すとおり、公知である式（4-1）の化合物（Helvetica Chimica Acta, 40, 1812 (1957) を参照）の $\alpha$ 炭素原子上の水素原子をLDA等の塩基及びトリメチルシリルクロリド等のシリル化剤を用いてシリルエノールエーテルに変換後、N-ブロモコハク酸イミド等の臭素化剤で臭素化することができる（Tetrahedron Asymmetry, 6, 1919 (1995)）。



（式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{2'}$  及び $X^2$  は前記と同義である。）

## 10 (工程2)

式（7）の化合物と式（8）の化合物を、不活性溶媒中塩基の存在下で縮合させることにより、式（9）の化合物を製造することができる。



（式中、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^{2'}$ 、 $R$ 、 $X^1$  及び $X^2$  は前記と同義である。）

15  $X^2$  がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合、不活性溶媒としては、特に限定はないが、好ましくはアセトニトリル、塩化メチレン又はTHFが挙げられ、更に好ましくはTHF等が挙げられる。ここで、工程1で得られる生成物、すなわち式（7）の化合物を、単離することなく、同一系内で工程2を実施してもよい。

20 また、式（5）の化合物及び式（7）の化合物が光学活性体の場合、DMFやアセトニトリルを用いた場合、一部ラセミ化を生ずるが、THFを用いることにより、ラセミ化することなく、光学純度の高い式（9）の化合物を収率良く製造できることがわかった。

不活性溶媒は原料1gに対して2ml～10ml用いることができる。また、塩

基としては、N-メチルモルホリンもしくはトリエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。塩基は、通常原料1モルあたり、1.0モル～1.2モル用いることができる。

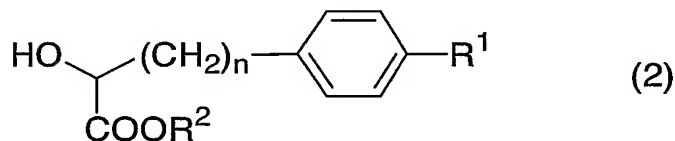
また、式(8)の化合物は、通常原料1モルあたり、1.0モル～1.2モル用いることができる。反応温度は特に限定はないが、通常 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $5^{\circ}\text{C}$ で反応させ、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ の範囲で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常0.5時間～2時間である。

一方、 $\text{X}^2$  が臭素原子の場合も、上記と同様の方法で式(9)の化合物を製造することができる。

式(8)の化合物は、当業者に公知の方法で製造することができ、具体的には本明細書実施例に記載の方法等が挙げられる。

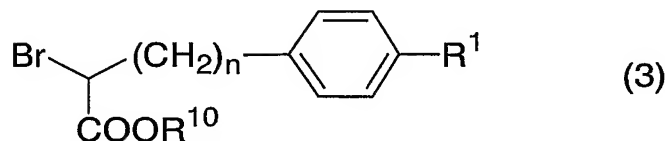
式(1)で表される化合物の製造中間体である、前記式(2)で表される化合物、及び式(3)で表される化合物は、それ自体新規化合物である。

すなわち、式(2)：



(式中、 $n$ 、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は前記と同義である。)

で表される化合物、及び、以下の式(3)：



(式中、 $n$  及び  $\text{R}^1$  は式(1)と同義であり、 $\text{R}^{10}$  は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、4-ニトロベンジル基又は2,2,2-トリクロロエチル基を表す。)

で表される化合物は本発明の範疇である。

ここで式(2)及び式(3)における $\text{R}^1$  は、好ましくはメトキシ基を表す。また、式(2)中 $\text{R}^2$  における炭素数2～3のアルキル基としては、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

また、式(3)中 $\text{R}^{10}$  における炭素数1～6のアルキル基としては、直鎖状も

## 23

しくは分枝状のアルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましくは、 $R^{10}$  は炭素数1~3のアルキル基、更に好ましくはメチル基もしくはエチル基を表す。

5 式(2)及び式(3)の化合物は不斉炭素原子1個を有する化合物であり、本発明にはその光学活性体の混合物(ラセミ体)及び光学活性体が共に含まれる。

当該化合物の光学活性体は、後述する方法で製造することができ、これを用いて光学活性な式(1)で表される化合物及びその製造中間体を製造することができる。

10

式(1)で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、溶媒和物であってもよく、該溶媒和物における溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールもしくはイソプロパノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、テトラヒドロフランもしくはジオキサンなどのエーテル類、又は水などが挙げられる。  
15 式(1)で表される化合物分子あたりの溶媒量については特に限定は無いが、例えば0~3分子、具体的には1/2分子、1分子、2分子又は3分子の溶媒を含む溶媒和物が挙げられる。

式(1)で表される化合物及びそれを製造するための製造中間体は、当業者に公知の方法で精製することができる。例えば順相もしくは逆相シリカゲル、イオン交換樹脂又は分子ふるい等の各種カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、又は再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては、  
20 例えばメタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の  
25 芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、クロロホルムもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

式(1)で表される化合物は、以下のように薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、塩基付加塩が挙げられる。当該塩基付加塩と  
30 しては、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩

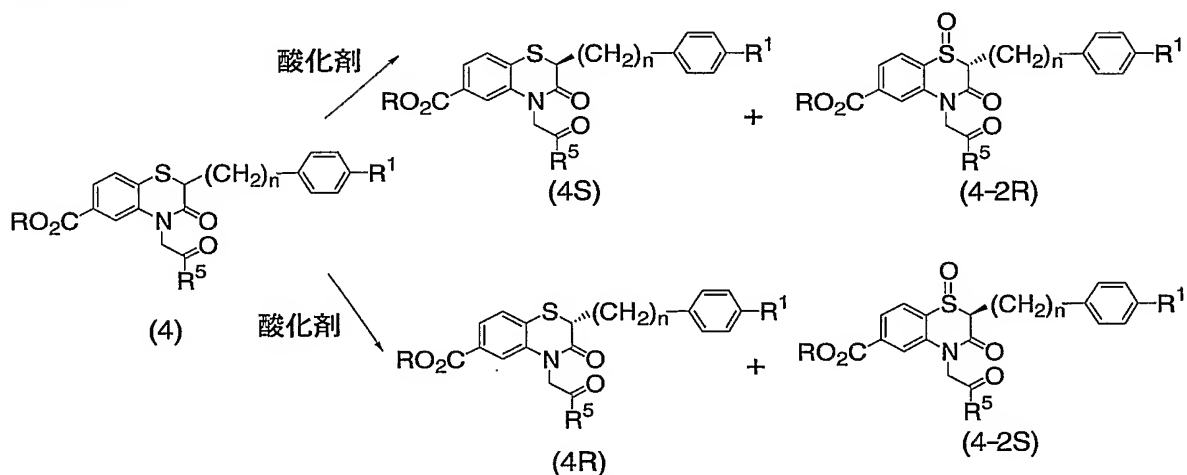
、メグルミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩、トリエチルアミン塩、リジン塩等の有機塩基塩が挙げられる。

式（１）で表される化合物は不斉炭素原子１個を有する化合物であり、本発明にはその光学活性体の混合物（ラセミ体）及び光学活性体が共に含まれる。式（１）で表される化合物又はその製造中間体がラセミ体である場合、後述する本明細書に記載された方法によって光学活性体に分離し、前記の製造法１～３にしたがって光学活性体を製造することができる。また、式（１）の化合物の光学活性体は、後述する式（１－１）で表される製造中間体の光学活性体を用いることによって製造できる。

好ましくは、式（１）の化合物及びその製造中間体の光学活性体は、それぞれ以下に示す製造法５～８に記載の製造方法を用いて製造することができる。すなわち、製造法５～８に記載の式（１）の化合物、その薬学上許容される塩、及びその製造中間体の光学活性体の製造方法も又本発明の範疇である。

式(4)で表される式(1)の化合物の製造中間体は、以下の製造法5を用いて光学分割することができる。

### 製造法 5



(式中、 $n$ 、 $R$ 、 $R^1$  及び  $R^5$  は前記と同義である。)

製造法 5 において、R<sup>5</sup> におけるアルコキシ基は、カルボキシ基の保護基として用いられるアルコキシ基であれば特に限定はないが、具体的には、tert-ブトキシ基もしくはベンジルオキシ基等が挙げられる。

## 25

式(4)で表される化合物〔式(1)で表される化合物又はその製造中間体に相当する。〕のラセミ体を、不活性溶媒中光学活性な酸化剤で処理し、一方の光学異性体を選択的に酸化することにより、光学分割を行うことができる。ここで用いられる酸化剤としては、Tetrahedron Asymmetry, 8, 13, 2109-2114 (1997)に記載の  
5 Water-modified Sharpless試薬、すなわち、(+)-もしくは(-)-酒石酸ジイソプロピル、テトライソプロポキシチタン、*t*-ブチルヒドロパーオキシド、少量の水及びモレキュラーシーブス(4A)の混合物、又はJ. Org. Chem., 57, 7274 (1992)に記載のN-スルホニルオキサジリジン試薬等が挙げられる。

光学活性な酸化剤として具体的には、(+)- (8, 8-ジクロロカンフォリル  
10 スルホニル) オキサジリジン〔(+)- (8, 8-dichlorocamphorylsulfonyl) oxazilidine〕が挙げられ、この場合式(4S)で表される、式(1)の化合物のS体を選択的に得ることができる。一方、酸化剤として(-)- (8, 8-ジクロロカンフォリル  
スルホニル) オキサジリジン〔(-)- (8, 8-dichlorocamphorylsulfonyl) oxazilidine〕を用いることにより、式(4R)で表される、式(1)の化合物  
15 のR体を選択的に得ることができる。

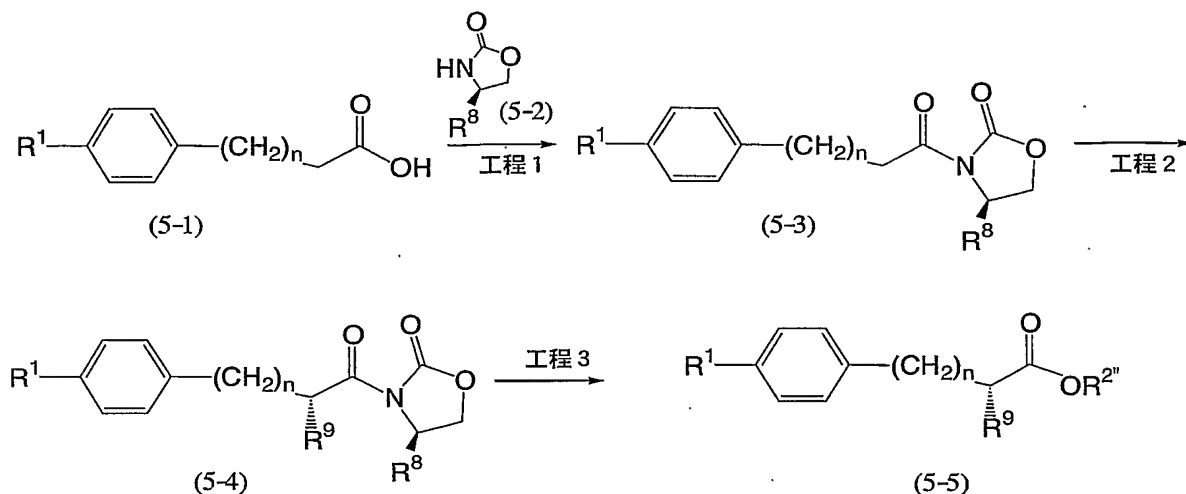
Rがエチル基を表し、かつR<sup>5</sup>がNHOH基又はO-*tert*-ブチル基を表す場合、塩化メチレン中で2当量の光学活性酸化剤で処理することにより収率良く光学分割  
20 することができる。一方、Rが水素原子を表し、かつR<sup>5</sup>がNHOH基を表す場合、酢酸エチル中で5当量の光学活性酸化剤で処理することにより収率良く光学分割  
20 することができる。

ここで用いられる不活性溶媒としては特に限定は無く、例えばアセトニトリル、塩化メチレン、酢酸エチル等を用いることができる。不活性溶媒の量は原料が溶解  
すれば特に限定は無い。反応温度は特に限定はないが、通常0℃～30℃で反応さ  
せる。また、反応時間は原料の消失速度を目安に適宜調節することができるが、通  
25 常1時間～10日間である。

上記製造法4で得られる式(4-2R)もしくは式(4-2S)で表される化合物は、テトラヨードチタンを用いて還元することにより、式(4)の化合物を再生  
することができる。この反応については、Synlett, 2000, 10, 1437-1438に記載  
されている。

また、式(1)の化合物の製造中間体の光学活性体：式(5-5)の化合物は、以下の製造法6を用いて製造することができる。

#### 製造法6



- 5 (式中、 $n$ は、 $R^1$  及び  $R^{2''}$  は前記と同義であり、 $R^8$  はイソプロピル基、イソブチル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基又はベンジル基を表し、 $R^9$  は臭素原子又は水酸基を表す。)

前記反応式における工程1において、式(5-1)の化合物と式(5-2)の化合物は、当業者に公知の方法で縮合することにより、式(5-3)の化合物とすることができる。すなわち、式(5-1)の化合物にオギザリルクロリドで処理して酸クロリドに変換した後、式(5-2)の化合物(市販品)と反応させることができる。これについてはTetrahedron Lett., 38, 3853 (1997)に記載されている。

工程2において、式(5-3)の化合物を不活性溶媒中、酸化剤もしくは臭素化剤で処理することにより、式(5-4)の化合物を得ることができる。

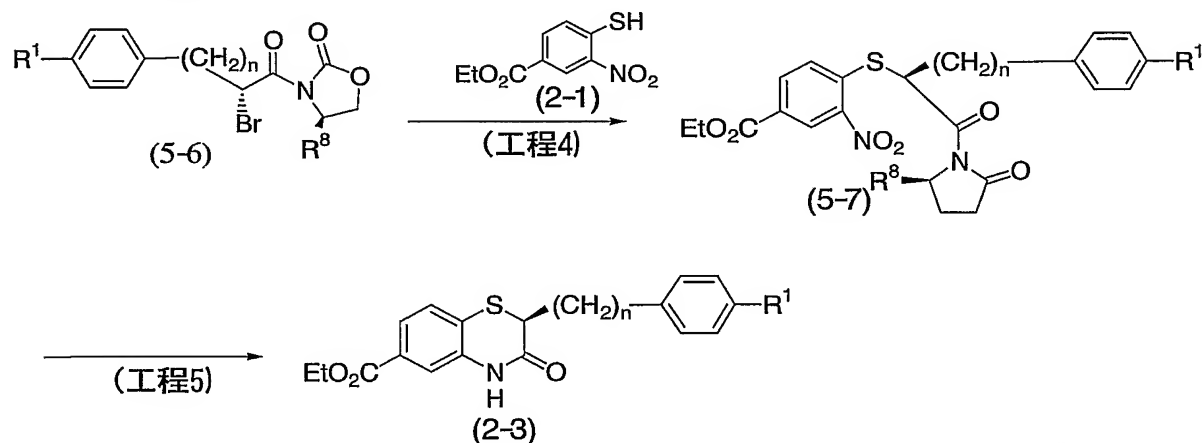
- 15 すなわち式(5-3)において $R^9$ が水酸基を表す場合、不活性溶媒中強塩基の存在下にデビス試薬を用いることができる。この場合、好ましくは、 $R^8$ はフェニル基を表す。ここで用いられる強塩基としては、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。また、不活性溶媒としてはTHFなどを用いることができる。不活性溶媒の量は原料が溶解すれば特に限定は無く、例えば原料1gに対して5
- 20 ml ~ 40 ml 用いることができる。反応温度は特に限定はないが、通常 $-78^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ 、好ましくは $-78^{\circ}C$ で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常1時間~5時間である。



一方、式(5-3)において $R^9$ が臭素原子である場合には、不活性溶媒中、ジブチルボロントリフラート及びジイソプロピルエチルアミンで処理した後、臭素化剤としてN-ブロモスクシンイミドを用いてブロモ化することができる。この場合、好ましくは、 $R^8$ はベンジル基又はイソプロピル基を表す。

- 5     ここで用いられる不活性溶媒としては特に限定は無く、例えば塩化メチレン等を用いることができる。不活性溶媒の量は原料が溶解すれば特に限定は無く、例えば原料1gに対して10ml~50ml用いることができる。反応温度は特に限定はないが、通常-78℃~0℃、好ましくは-78℃で反応させる。また、反応時間は原料の消失を目安に適宜調節することができるが、通常1時間~5時間である。
- 10    工程3において、式(5-4)の化合物を金属アルコキシドで処理することにより式(5-5)の化合物を得ることができる。例えば、 $R^{2'}$ がメチル基の場合、メタノール中ナトリウムメトキシド又はカリウムメトキシド等を用いることができる。

- 15    また、式(5-4)の化合物において $R^9$ が臭素原子の場合、以下の反応式により、式(1)で表される化合物の製造中間体であるベンゾチアジン化合物を得ることもできる。



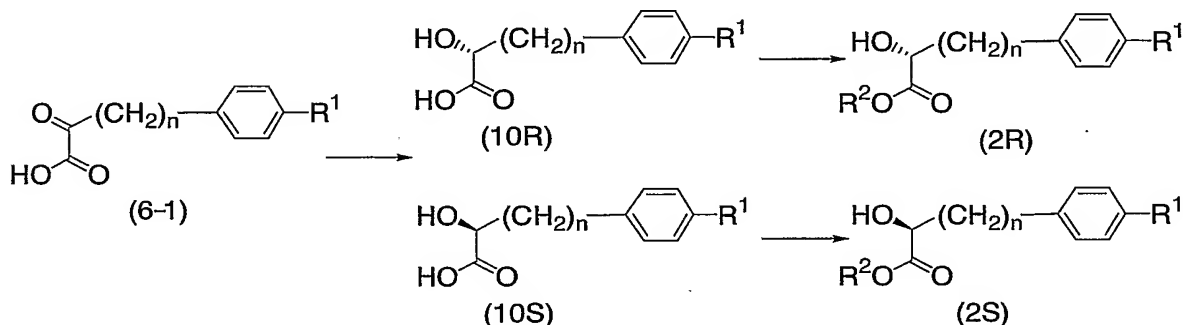
(式中、 $n$ 、 $R^1$ 及び $R^8$ は前記と同義である。)

- すなわち、工程4及び工程5については前記製造法2における工程1及び工程2  
20    と同様にして実施することができる。

また、式(2)で表される化合物の光学活性体は、以下の製造法7で製造することができる (Tetrahedron Lett., 39, 5501 (1998) を参照)。

製造法 7

式(6-1)で表される化合物を(+)もしくは(-)のジイソピノカンフェイルボランクロリド(DIP-Cl)等の光学活性還元剤で処理した後、硫酸等の酸の存在下にアルコールと反応させてカルボキシ基をエステル化することによって製造することができる。

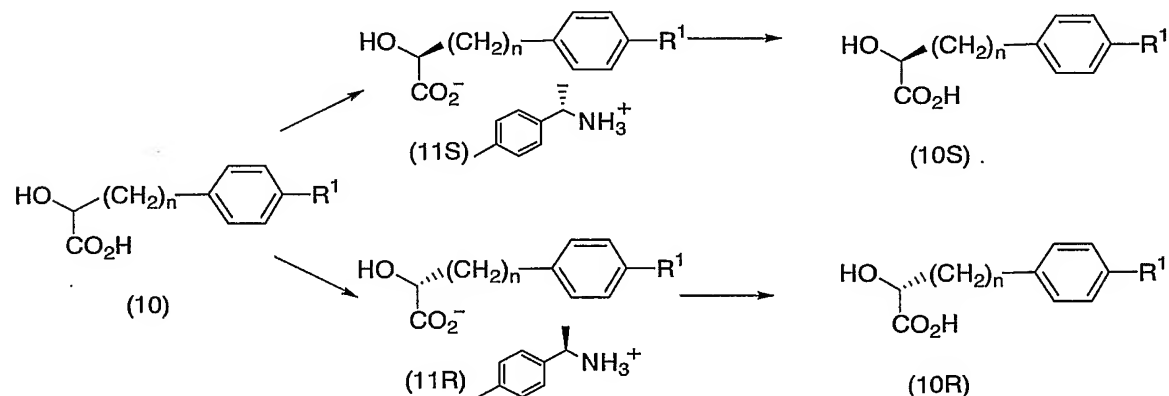


(式中、 $n$ 、 $R^1$  及び  $R^2$  は前記と同義である)

具体的には、式(6-1)の化合物を(+) -ジイソピノカンフェイルボランクロリドで処理することにより、式(10S)の(S)体が製造可能であり、(-) -ジイソピノカンフェイルボランクロリドで処理することにより、式(10R)の(R)体が製造可能である。

式(10R)もしくは式(10S)の化合物は、公知の方法でエステル化することによって、式(2R)もしくは式(2S)で表される光学活性体等へ導くことができる。

また、式(2)で表される化合物の製造中間体となる、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸の光学活性体は、以下の製造法8を用いて製造することができる。

製造法 8

(式中、 $n$ 及び $R^1$ は前記と同義である。)

上記反応式中の式(10)、式(10S)、式(10R)、式(11S)及び式(11R)において、 $n$ は好ましくは3又は4を表す。

原料となる式(10)の化合物は、公知の方法又は本明細書実施例に記載の方法  
5 で製造することができる。

下記の反応式で示されるように、式(10)の化合物を不活性溶媒中、(−) $\alpha$ -トリルエチルアミンを作用させることにより式(10S)の化合物の(−) $\alpha$ -トリルエチルアミン塩をジアステレオ塩として単離することができ、当該ジアステレオ塩を通常の方法で酸と処理することにより、式(10S)の化合物を製造  
10 することができる。

また、式(10)の化合物を不活性溶媒中、(+) $\alpha$ -トリルエチルアミンを作用させることにより式(10R)の化合物の(−) $\alpha$ -トリルエチルアミン塩をジアステレオ塩として単離することができ、当該ジアステレオ塩を通常の方法で酸と処理することにより、式(10R)の化合物を製造することができる。

15 具体的には、式(10)で表される化合物の光学分割は以下の工程により、行うことができる：

(工程1) 式(10)で表される化合物、及び光学活性な $\alpha$ -トリルエチルアミンを、不活性溶媒に溶解する工程、

(工程2) 式(11S)又は(11R)で表されるジアステレオ塩の結晶を析出  
20 させる工程、及び

(工程3) (工程2)で得られる結晶を単離する工程。

(工程1)で用いられる不活性溶媒は式(10)で表される化合物を溶解することができる溶媒であれば特に限定は無く、具体的にはアセトン、含水アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、又はエタノール等のアルコール類が挙げられ、好ましくは、アセトン、又は含水アセトンが挙げられる。不活性溶媒は原料1gに対して5ml〜10ml用  
25 いることができる。

光学活性な $\alpha$ -トリルエチルアミンの使用量は、基質に対し約0.8〜約1.5当量の範囲、好ましくは1当量が適当である。

30 式(10)の化合物及び光学活性な $\alpha$ -トリルエチルアミンを溶解して塩を形成

## 30

させる温度としては、室温から不活性溶媒の沸点の範囲が挙げられる。通常40℃～70℃で反応させる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。

また、反応時間はすべての原料が溶解することを目安に適宜調節することができるが、通常0.5時間～2時間である。

(工程2)において、式(11S)又は式(11R)で表される $\alpha$ -トリルエチルアミン塩の結晶を析出させる方法としては特に限定は無く、当業者に公知の方法を用いることができる。例えば、溶液を静置して、当該結晶を析出させることができる。ここで析出した塩を濾取する前に必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。また、溶媒を常圧もしくは減圧下に、室温もしくは加温下で適宜留去しても良い。

(工程3)において、生成した結晶を濾別した後、必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等及びこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の式(11S)もしくは式(11R)で表される $\alpha$ -トリルエチルアミン塩を得ることもできる。ここで高純度とは、通常90%ee以上、好ましくは95%ee以上、更に好ましくは98%ee以上であることを示す。

式(11S)もしくは式(11R)で表される $\alpha$ -トリルエチルアミン塩は、必要に応じて、塩酸、リン酸もしくは硫酸等の酸を用いることにより、式(10S)又は式(10R)で表される光学活性なカルボン酸化合物へと導くことができる。例えば式(11S)もしくは式(11R)で表される $\alpha$ -トリエチルアミン塩を酢酸エチル等の有機溶媒に溶解し、0.1～2Nの塩酸水溶液で抽出することにより脱塩することができる。

式(10)で表される化合物は、(+)体と(-)体が1:1存在する完全なラセミ体(0%ee)だけでなく、ある程度の光学純度を保持したものも含まれる。例えば上記製造法7に記載の方法で式(10)の化合物の光学活性体を製造し、本発明の方法を用いてより光学純度の高い光学活性体を得ることができる。

上記のようにして得られた本発明化合物の光学活性体及び本発明化合物の製造中

間体の光学活性体は、当業者に公知の方法等で更に光学純度向上させることができる。

具体的には、光学活性塩基との塩を生成させる分別再結晶法、光学活性カラムを用いるクロマトグラフィー法等を用いて精製し、光学活性体を分離することができる。前記分別再結晶法としては、不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒）、光学活性な塩基（例えば $\alpha$ -フェネチルアミン、 $\alpha$ -トリルエチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、又はストリキニーネ等の有機アミン類）と塩を形成させる方法が挙げられる。塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する前に必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸又はアミンの使用量は、一般に基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等及びこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸又は塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

又、前記クロマトグラフィー法に用いられる光学活性カラムとしては、当業者に汎用されているものを用いることができ、例えばダイセル化学社製 CHIRALCEL（登録商標）AD-H又はCHIRALCEL AS-RH等を用いて式（1）の化合物（式（1-8）及び式（3-3）の化合物が含まれる）をそれぞれ光学分割する方法が挙げられる。

本発明の式（1）の化合物の光学活性体のうち、立体配置がS体の光学活性体は、より高活性を示す。具体的な化合物としては、実施例7や実施例14に記載の化合物等が挙げられる。

式（1）で表される化合物及びその製造中間体を製造する際、必要に応じて、

## 3 2

当業者に周知の保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、前述の「グリーン文献」に詳しく記されている。

式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、医薬として用いるにあたり、経口的もしくは非経口的に、全身もしくは局所投与することができる。

- 5 経口的に投与される場合の投与形態としては、例えば、カプセル、錠剤、散剤、カシェ剤、液剤等が挙げられる。また非経口的に投与される場合の投与形態としては、例えば注射剤、経皮剤、経鼻剤、直腸投与剤等の形で投与することができる。注射剤としては、例えば無菌の溶液又は懸濁液等が挙げられる。経皮剤としては、例えばクリーム、軟膏、ローション、パッチ剤、マトリクス剤等が挙げられる。直腸投与剤としては、坐剤、浣腸（溶液注入）等が挙げられる。経鼻剤としては、エアゾール剤、点鼻剤等が挙げられる。

式（１）の化合物を局所投与剤として用いる場合の投与方法としては、具体的には、関節内投与、経皮投与等が挙げられる。

- 15 式（１）の化合物又はその薬学上許容される塩は、当業者に汎用されている薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに医薬組成物とすることができる。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

- 20 薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、又は賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

- 25 注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコール又は／及びプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経

## 3 3

口投与に適切な液剤は、本発明のベンゾチアジーン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然又は合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース又は公知の懸濁化剤等が挙げられる。

局所投与剤としては、上記の液剤及び、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明のベンゾチアジーン-3-オン誘導体又はその塩と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤及び担体と混合し製造できる。軟膏及びクリームは、例えば、水性又は油性の基剤に増粘剤及び／又はゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。

ローションは、水性又は油性の基剤に、一種類又はそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性又は非水性の基剤と一種又はそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。

本発明のベンゾチアジーン-3-オン誘導体又はその塩を有効成分とする、液剤スプレー、散剤又はドロップにした製剤を経鼻的に投与することもできる。

式（1）においてRがエチル基で表される化合物及びその薬学上許容される塩は、優れた経口吸収性を示し、生体内で代謝を受けることによって高活性体に変換されるプロドラッグとして作用することを特徴とする。すなわち、下式：

34



(式中、 $n$  及び  $R^1$  は前記と同義である。)

で表されるように、式 (1-8) で表される化合物は、生体内において酵素により代謝され式 (3-3) で表される代謝体へ変換される。経口投与の場合、生体内においては、式 (3-3) で表される化合物が優れた MMP 阻害活性を発揮し、特に MMP-3 及び MMP-13 に対して顕著な MMP 阻害活性を示す。

すなわち、式 (1-8) で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、好ましくは全身投与剤として経口的に投与されるか、又は局所投与剤として非経口的に投与される。

また、式 (3-3) で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、好ましくは非経口的に投与される。

式 (1) で表される化合物 (式 (1-8) 又は式 (3-3) の化合物) 又はその薬学上許容される塩を含む医薬組成物の投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し 1 日あたり約 1 ~ 約 1000 mg の範囲、好ましくは約 5 ~ 約 300 mg の範囲を 1 回又は数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には、通常は成人に対し 1 日あたり約 0.1 ~ 約 300 mg の範囲、好ましくは約 1 ~ 約 100 mg の範囲を 1 回又は数回に分けて投与することができる。

式 (1) で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、変形性関節症もしくは慢性関節リウマチ等の軟骨変性疾患、癌、炎症性疾患、COPD (慢性閉塞性肺疾患)、喘息、多発性硬化症、皮膚炎、脊椎症、歯周病、創傷、筋肉痛、潰瘍、狭窄症、摂食障害、敗血症等の疾患の治療剤又は予防剤として用いることができる。

式 (1) で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、特に好ましくは軟骨変性疾患治療剤として有用であり、中でも変形性関節症治療剤として優れた効果を示す。

式 (1) で表される化合物又はその薬学上許容される塩を、特定の疾患の治療剤として用いる場合、当該疾患の種々の治療剤と組み合わせて用いることができる。



## 35

軟骨変性疾患の場合には、式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、TNF  $\alpha$  阻害剤（抗TNF抗体を含む）、メトトレキセート、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、非ステロイド抗炎症剤（ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェン、イブプロフェン等）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（メロキシカム、セレコキシブ等）、サリチル酸類（アスピリン等）、ステロイド剤（コルチコステロイド等）、免疫抑制剤（シクロポリン、タクロリムス等）、ヒアルロン酸（ヒアルガン、シンビクス等）等と併用することができる。癌の場合には、各種抗癌剤（例えばアンジオスタチン、アドリアマイジン、シスプラチン、タキソール等）と併用することができる。

10

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、これらは単なる例示であって、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

以下の実施例において、室温又は周囲温度は15℃から30℃を表す。非水性反応はすべて窒素雰囲気下で行われた。減圧下での濃縮は、回転蒸発器を用いたことを意味する。

15

得られた目的化合物は必要ならば、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲルもしくは低級アルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

20

25

以下の記載において、NMRデータはppm ( $\delta$ ) で報告され、試料溶媒からのジウテリウムのロック信号に対比したものである。市販の試薬はさらに精製せずに使用した。CDCl<sub>3</sub> は重クロロホルム、DMSO-d<sub>6</sub> は重ジメチルスルホキシドである。市販の試薬はさらに精製せずに使用した。NMRデータに用いられる略称は以下のとおりである。

30

s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

d d : ダブルレットダブルレット

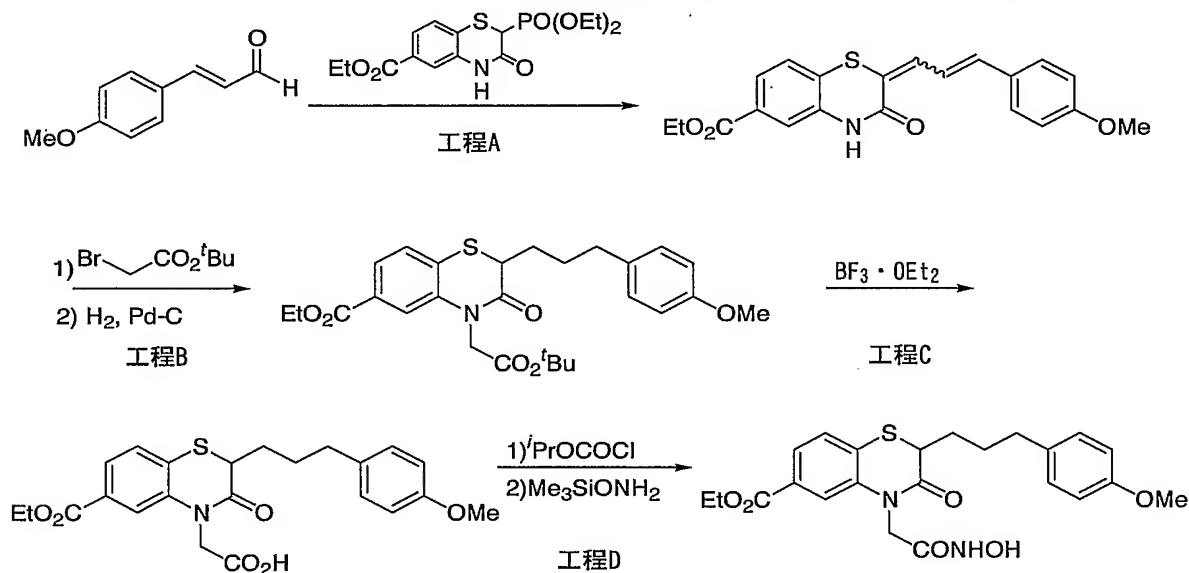
5 m : マルチプレット

b r : ブロード

b r s : ブロードシングレット

## 実施例 1

10 エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート



## 工程 A

15 氷冷下、参考例 1 に記載の方法で合成した (2E)-3-(4-メトキシフェニル)アクリルアルデヒド (10 g) とエチル 2-(ジエトキシホスホリル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (21.7 g、合成方法は WO 00/63197 に従った) の THF 溶液 (300 ml) に対して、水素化ナトリウム (4.65 g、含量 60%) を少しずつ加えた。ゆっくりと室温まで昇温し、一晩攪拌した。上記のアルデヒド (1.5 g) を追加して、更に 2 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル (30 ml)、ヘキサン (100 ml)、1 N 塩酸水 (50 ml)、水 (600 ml) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥した。黄色固体として、エチル 2-

20

## 37

[3-(4-メトキシフェニル)プロパー2-エン-1-イリデン]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (22.43 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

5 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.76+3.80 (s, 3H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.92-7.08 (m, 4H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.66 (d, J=1.7Hz, 1H), 10.90+10.95 (brs, 1H).

## 工程B

氷冷下、エチル 2-[3-(4-メトキシフェニル)プロパー2-エン-1イリデン]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (12.3 g) とDMF (150 ml) に、水素化ナトリウム (1.68 g、含量60%) を少しずつ加えた。10分後、室温にして攪拌した。4時間後、再び氷冷下にして、ブromo酢酸tert-ブチル (5.7 ml) を滴下した。1時間後、食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。油層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、黄色油 (14.45 g) を得た。

この黄色油に1,4-ジオキサン (200 ml)、メタノール (200 ml)、酢酸 (10 ml)、及び10%-パラジウム-カーボン (10 g、50%含水) を加えて、室温、常圧の水素雰囲気下で攪拌した。12時間後、固体を濾別後、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、黄色油として、エチル 4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (13.16 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

25 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.75-1.98 (m, 2H), 2.54 (m, 2H); 3.48 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.32-4.41 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (m, 1H).

## 工程C

氷冷下、エチル 4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-

## 38

1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (13.16 g) とジメチルスル  
 フィド (26.3 ml) のジクロロメタン (250 ml) 溶液に対して、3フッ化  
 ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (26.6 ml) を滴下した。ゆっくりと室温まで  
 昇温した後、一晚攪拌した。1 N塩酸水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。油層を  
 5 1 N塩酸水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。黄色油と  
 して、{6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロ  
 ピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-イル  
 } 酢酸 (10.64 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

10 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3  
 .50 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.76-6  
 .80 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.71 (m, 1H).

工程D

15 -15℃で{6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)  
 プロピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-  
 イル} 酢酸 (10.64 g)、N-メチルモルホリン (3.2 ml) のテトラヒド  
 ロフラン (200 ml) 溶液に、クロロ蟻酸イソプロピル (2.84 ml) を滴下  
 した。全量滴下後、25分間攪拌し、続いてO-(トリメチルシリル) ヒドロキシ  
 ルアミン (3.52 ml) を滴下した。3時間後、0.5 N塩酸水に注ぎ、酢酸エ  
 20 チルで抽出した。油層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧  
 濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/3  
 から1/3) で精製した。得られた黄色油にトルエン及びヘキサンを加えて、結晶  
 化を行った。得られた固体を濾取し、減圧濃縮した。黄色固体である、エチル 4  
 -[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシ  
 25 フェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチア  
 ジン-6-カルボキシラート (8.24 g) を得た。

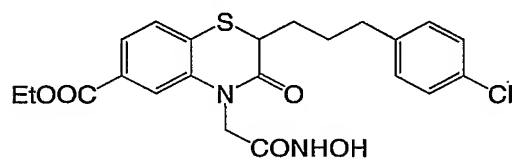
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3  
 .47 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.51 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J=  
 30 16.0 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.73 (

m, 1H), 7.98 (br, 1H), 9.16 (br, 1H).

## 実施例 2

エチル 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート



実施例 1 と同様の方法によって、エチル 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.60 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 4.38 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.52 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.76 (m, 2H), 7.96 (br, 1H), 8.63+9.28 (br, 1H).

## 実施例 3

エチル 2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

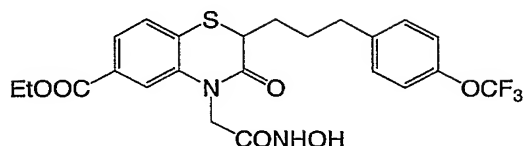


実施例 1 と同様の方法によって、エチル 2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.56 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 4.39 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.52 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (br, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.98 (br, 1H), 9.27 (br, 1H).

## 実施例 4

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメトキシ)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カル

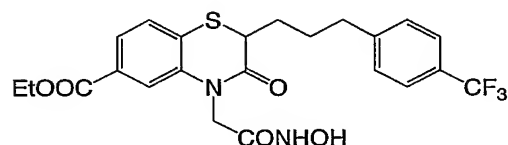
ボキシラート

実施例 1 と同様の方法によって、エチル 4- [2- (ヒドロキシアミノ) -2-  
オキソエチル] -3-オキソ-2- {3- [4- (トリフロロメトキシ) フェニル]  
5 ] プロピル} -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシ  
ラートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.84 (m, 2H),  
2.60 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 4.39 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.52 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.70 (d, J  
=16.4Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.99 (br, 1H),  
10 9.21 (br, 1H).

## 実施例 5

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-{3-[4-(トリフ  
ロロメチル)フェニル]プロピル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボ  
キシラート



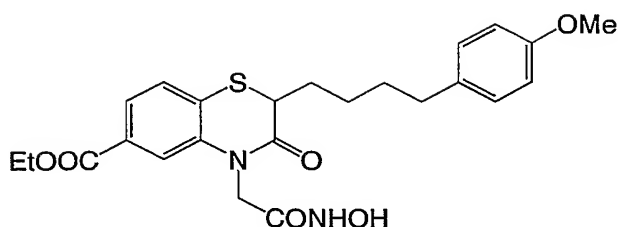
実施例 1 と同様の方法によって、エチル 4- [2- (ヒドロキシアミノ) -2-  
オキソエチル] -3-オキソ-2- {3- [4- (トリフロロメチル) フェニル]  
15 ] プロピル} -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボキシ  
ラートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 2.65 (m, 2  
H), 3.76 (m, 1H), 4.30 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.58 (d, J=8.4Hz, 1H)  
, 7.38 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 5H), 9.04+9.44 (s, 1H), 10.39+10.84 (s, 1H).

## 実施例 6

エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-ネトキシフェニル  
25 )ブチル]-3-オキソ-3,4-ヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

41

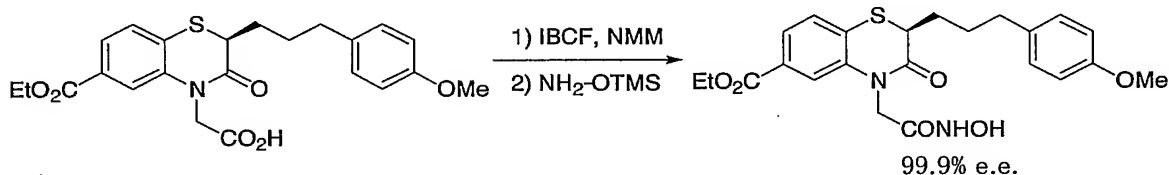


実施例 1 と同様の方法によって、エチル 4-〔2-（ヒドロキシアミノ）-2-オキソエチル〕-2-〔4-（メトキシフェニル）ブチル〕-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジーン-6-カルボキシラートを得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.35-1.54 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 4H), 4.31 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.41 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.55 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 9.04+9.43 (s, 1H), 10.38+10.83 (s, 1H).

#### 実施例 7

- 10 (一) エチル 4-〔2-（ヒドロキシアミノ）-2-オキソエチル〕-2-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジーン-6-カルボキシラート



- 15 (2S)-6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジーン-4-イル酢酸 (参考例 11 の化合物) (2.06 g) を THF (40 ml) に溶解し、クロロギ酸イソブチル (0.72 ml)、N-メチルモルホリン (0.51 ml) を  $-20^\circ\text{C}$  で加え、 $-10 \sim -20^\circ\text{C}$  で 30 分攪拌した。O-(トリメチルシリル)ヒドロキシアミン (0.87 ml) を加えた後に室温まで昇温し 1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶することによって、(一) エチル 4-〔2-（ヒドロキシアミノ）-2-オキソエチル〕-2-〔3-（4-メトキシフェニル）プロピル〕-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジーン-6-カルボキシラート (1.69 g, 99
- 25

. 9% e. e.) を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔カラム：A D-H（ダイセル社、CHIRALCEL）；検出波長（UV）：254nm；流速：1.0ml/min；移動相：n-ヘキサン／イソプロピルアルコール／TFA=80/20/0.1〕

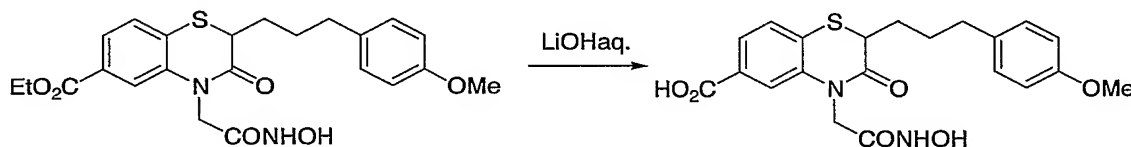
5 融点：143.5～144.5℃

$[\alpha]_D^{20} = -85.3^\circ$  (c: 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.51 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.68 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H),  
10 7.52 (br, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.98 (br, 1H), 9.16 (br, 1H).

#### 実施例 8

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



15 実施例 1 記載の化合物 (0.51g) に THF (10ml) と水 (10ml) を加えた。これを氷冷後、0.5N 水酸化リチウム水溶液 (4.4ml) をゆっくりと滴下した。室温までゆっくりと昇温し、一晚攪拌した。氷冷した 1N 塩酸水及び酢酸エチルを加えて、抽出した。油層を 1N 塩酸水で 2 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加えて、4 日放置後、析出した  
20 固体を濾取し、減圧乾燥した。白色固体として、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (325mg) を得た。

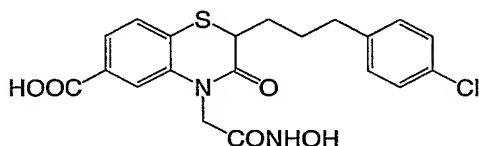
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

25 1.43 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.38 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.54 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 9.02+9.43 (s, 1H), 10.36+10.81 (s, 1H), 13.20 (brs, 1H).

#### 実施例 9



2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



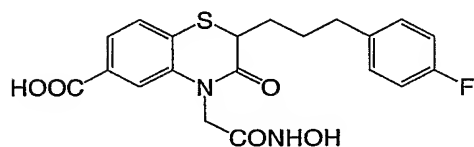
実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1.45 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.38 (d, J=16.4Hz, 2H), 4.56 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 9.03+9.43 (s, 1H), 10.37+10.82 (s, 1H), 13.17 (br, 1H).

実施例 10

2-[3-(4-フロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、2-[3-(4-フロロフェニル)プロピル]-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

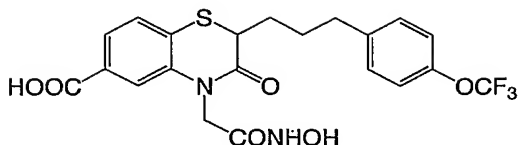
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1.45 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.38 (d, J=16.8Hz, 2H), 4.55 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 9.03+9.43 (s, 1H), 10.37+10.82 (s, 1H), 13.17 (br, 1H).

実施例 11

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメトキシ)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

4 4



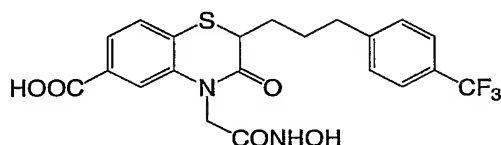
実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-{3-[4-(トリフロロメトキシ)フェニル]プロピル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1. 47 (m, 1H), 1. 70 (m, 3H), 2. 59 (m, 2H), 3. 75 (m, 1H), 4. 39 (d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 56 (d, J=16. 8Hz, 1H), 7. 22 (m, 2H), 7. 28 (m, 2H), 7. 51 (m, 1H), 7. 59 (m, 2H), 9. 63+9. 43 (s, 1H), 10. 37+10. 82 (s, 1H), 13. 12 (br, 1H).

#### 10 実施例 1 2

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-[3-[4-(トリフロロメチル)フェニル]プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



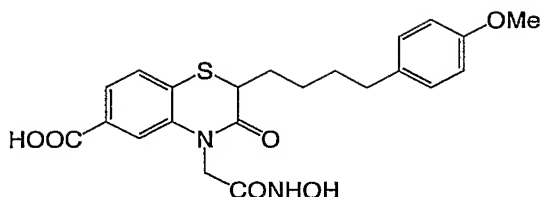
実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-3-オキソ-2-{3-[4-(トリフロロメチル)フェニル]プロピル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1. 47 (m, 1H), 1. 72 (m, 3H), 2. 64 (m, 2H), 3. 76 (m, 1H), 4. 38 (d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 56 (d, J=16. 8Hz, 1H), 7. 49 (m, 2H), 7. 51 (m, 1H), 7. 58-7. 61 (m, 3H), 9. 03+9. 44 (s, 1H), 10. 37+10. 82 (s, 1H), 13. 13 (br, 1H).

#### 実施例 1 3

4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



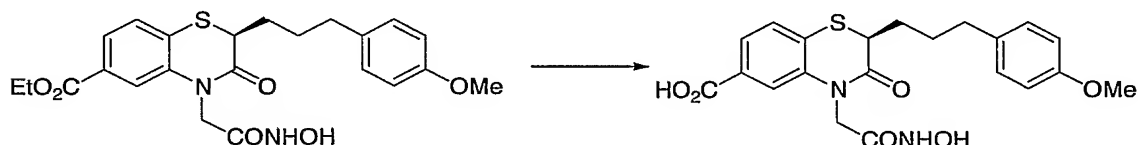
実施例 8 に記載の方法と類似の方法によって、4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.35-1.56 (m, 5H), 1.75 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.41 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 9.03+9.43 (s, 1H), 10.36+10.81 (s, 1H), 13.06 (br, 1H).

実施例 14

10 (-) -4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



実施例 7 に記載の化合物 (0.51 g) を、0.1 M リン酸二水素ナトリウム水溶液に N-メチルグルカミンを加えて pH 8.0 に調製した溶液に加え、40℃で攪拌した。豚の肝臓のエステラーゼ (250 mg) を加え、40℃で 8 時間、さらに室温で 4 日間攪拌した。濾過後、濾液に硫酸水素カリウム (13.0 g) を加え、酢酸エチルで抽出した。油層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。残渣に THF 及びジイソプロピルエーテルを加え、結晶化させ、固体を濾取し、減圧乾燥した。白色固体である (15) ) -4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (376 mg, 99% e. e.) を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔カラム: AS-RH (ダイセル社、Chiralcel 1) ; 検出波長 (UV) : 254 nm ; 流速: 1.0 ml/min ; 移動相: アセトニトリル/0.2 M リン酸緩衝液 (pH 2) = 25/75〕

25

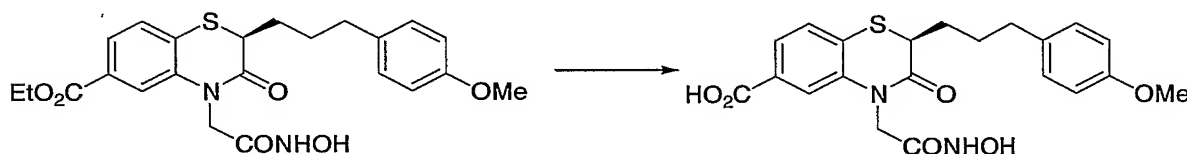
$[\alpha]_D^{18} = -92.1^\circ$  (c: 0.1, EtOH)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.43 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.38 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.54 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 9.02 +9.43 (s, 1H), 10.36+10.81 (s, 1H), 13.20 (brs, 1H).

#### 実施例 15

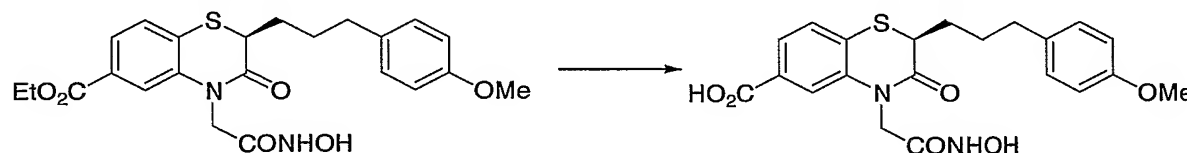
(一) -4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



- 10 実施例 7 に記載の化合物 (HPLC 純度 99%, 光学純度 100% ee) 4.59g (10.0mmol) を THF (200mL) に溶かし、 $-10^\circ\text{C}$  (内温) でかき混ぜながら 2N-KOH (12.5mL、25.0mmol) を加え、同温で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷やした 0.1N-塩酸水 (500mL) に注ぎ、酢酸エチルで 2 回 (400+100mL) 抽出した。有機層を集め、水及び飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥、エバポレータで濃縮し、4.65g の
- 15 淡黄色固体の (一) -4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (HPLC 純度 97%, 光学純度 94% ee) を得た。

#### 実施例 16

(一) -4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキシエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

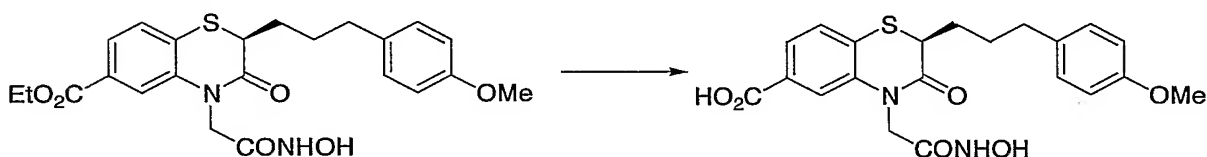


- 20 実施例 7 に記載の化合物 (HPLC 純度 99%, 光学純度 100% ee) 46.0g (100mmol) を THF (1L) に溶かし、 $-10^\circ\text{C}$  (内温) でかき混ぜながら 2N-NaOH (125mL、250mmol) を加え、同温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷やした 0.2N-塩酸水 (2L) に注ぎ、酢酸エチルで 2 回 (1.5+0.5L) 抽出した。有機層を集め、水及び飽和食塩水で
- 25 洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥、エバポレータで濃縮し、50.3g の淡黄色

固体を得た（HPLC純度97%、光学純度94%ee）。これにクロロホルム（500mL）を加え、油浴上で加熱還流し、固体が溶けたところで一旦油浴から外し、目的の化合物の種晶（耳かき一杯）を加え、さらに油浴上で30分間加熱還流（スラリーになる）、その後、室温で一晩かき混ぜた。析出した微褐色結晶をろ取、50℃で減圧乾燥し、35.7gの粗目的物（HPLC純度99%、光学純度98%ee）を得た。これをエタノール（200mL）に溶かし、かき混ぜながら室温でヘキサン（200mL）を加え、目的の化合物の種晶（0.26g、0.60mmol）を数回に分けて加えながらさらにヘキサン（200mL）も滴下、その後、室温で一晩かき混ぜた。析出した結晶をろ取、50℃で減圧乾燥し、27.0gの（-）-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸（HPLC純度99%、光学純度99%ee以上）を白色結晶として得た。

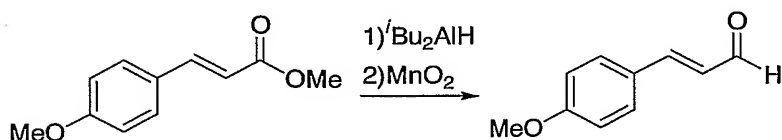
#### 実施例 17

（-）-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



実施例 7 に記載の化合物（HPLC純度99%、光学純度100%ee）9.19g（20.0mmol）をTHF（100mL）に溶かし、-10℃（内温）でかき混ぜながら4N-NaOH（12.0mL、48.0mmol）を加え、同温で4時間かき混ぜた。反応混合物を0℃に冷やした0.2N-塩酸水（400L）に注ぎ、酢酸エチルで2回（300+100mL）抽出した。有機層を集め、水及び飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥、エバポレータで濃縮し、9.27gの淡黄色固体を得た（HPLC純度94%、光学純度96%ee）。これをエタノール（50mL）に溶かし、かき混ぜながら室温でペンタン（50mL）を加え、目的の化合物の種晶（0.62g、1.44mmol）を数回に分けて加えながらさらにペンタン（50mL）も滴下、その後、室温で一晩かき混ぜた。析出した結晶をろ取、50℃で減圧乾燥し、4.75gの（-）-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸（HPLC純度99%、光学純度99%ee以上）を白色結晶として得た。

## 参考例1：(2E)-3-(4-メトキシフェニル)アクリルアルデヒド

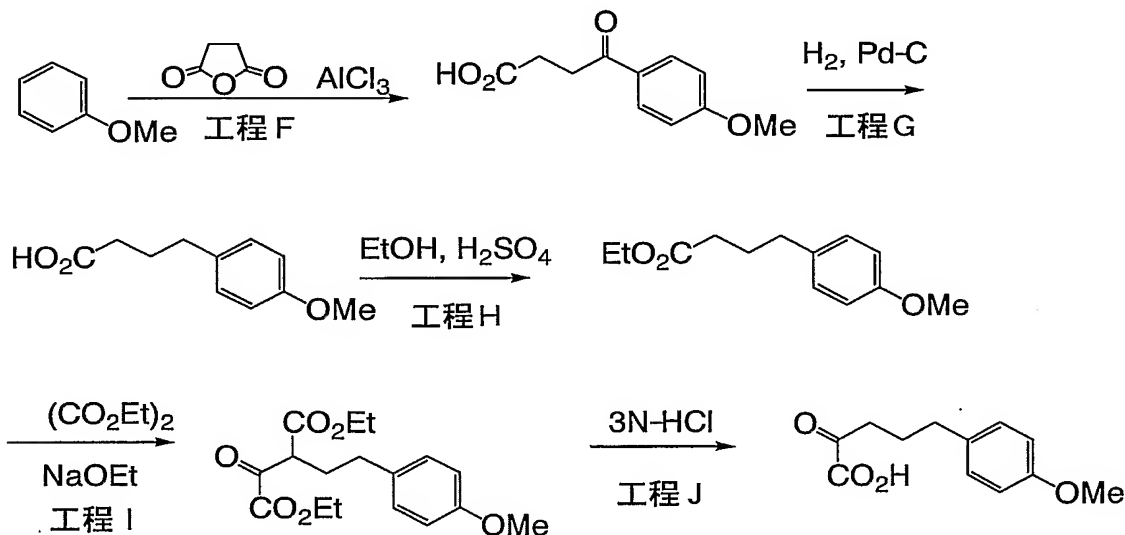


氷冷下のメチル(2E)-3-(4-メトキシフェニル)アクリラート(18g)のTHF(150ml)溶液に対して、ジイソブチル水素化アルミニウムのヘキサン溶液(0.95モル濃度、200ml)を滴下した。これをゆっくりと室温まで昇温した後、氷冷した塩酸水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、油層を1N塩酸水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮した。白色固体(13.67g)を得た。

続いて、この白色固体(7.67g)をクロロホルム(200ml)溶液に、二酸化マンガン(38.4g)を加えて、室温で一晩攪拌した。セライトで固体を濾別しクロロホルムで洗浄した後、濾液を減圧濃縮した。白色固体(6g)についても同様に実施した。これらを合わせて、黄色固体として、(2E)-3-(4-メトキシフェニル)アクリルアルデヒド(13.7g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 6.61 (dd, J=15.8, 7.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 9.65 (d, J=7.7Hz, 1H).

## 参考例2：(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸



## 工程F

塩化アルミニウム(185.6g)に塩化メチレン(300ml)を加え、0℃

でアニソール（100 ml）を滴下した。無水コハク酸（100 g）を5回に分けて加え、室温まで昇温し、3時間攪拌した。反応溶液を4 N塩酸水（2 L）、酢酸エチル（1 L）に氷冷下で加え、析出した結晶を濾取、乾燥して白色固体として、4-（4-メトキシフェニル）-4-オキソブタン酸（160 g）を得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

2.56 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.18 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 2H), 12.14 (brs, 1H).

工程G

4-（4-メトキシフェニル）-4-オキソブタン酸（40 g）を酢酸（100 ml）、THF（100 ml）の混合溶媒に加え（不溶）、10%パラジウム-カーボン（50%-wet）（4 g）を加えて水素雰囲気下（0.4 MPa）で9時間攪拌した。セライト濾過して触媒を除去し、トルエンを加えて溶媒を減圧留去することによって、4-（4-メトキシフェニル）ブタン酸を定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

15 1.89 (m, 2H), 2.32 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 10.96 (brs, 1H).

工程H

4-（4-メトキシフェニル）ブタン酸（200 g）をエタノール（400 ml）に加え、濃硫酸（4 ml）を加えた後、1時間加熱還流した。溶媒をおよそ1/2まで減圧留去し、反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチル（1 L）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、4-（4-メトキシフェニル）ブタン酸エチルエステルを定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

25 1.24 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.30 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.13 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H).

工程I

氷冷下、4-（4-メトキシフェニル）ブタン酸エチルエステル（200.1 g）、シュウ酸ジエチル（407 ml）に、予め調製したNaOEt（184 g）のエタノール（940 ml）溶液を滴下した。50℃で10時間攪拌し、溶液を氷冷し

た3N塩酸水(1.8L)に注いだ。酢酸エチル(600ml x 3回)で抽出し、溶媒を減圧留去した後に分相してくる褐色の有機層を集めた。有機層から析出してくる結晶を濾別し、ヘキサン/酢酸エチル=10/2で洗浄した。洗浄液と最初の有機層とを合一し、溶媒を減圧留去したものを次工程で使用した。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.25 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.36 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.59-2.67 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.00 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.19 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.32 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H).

工程 J

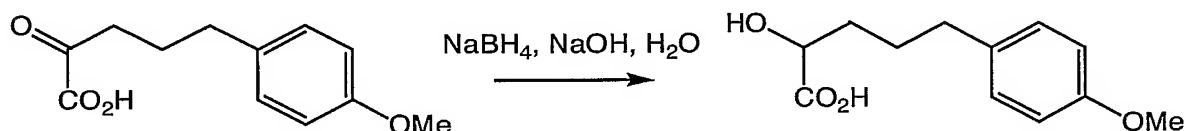
- 10 上記の生成物(403g)を1,4-ジオキサン(675ml)に溶解し、3N塩酸水(1100ml)を加えて、23時間加熱還流した。室温まで冷却し、静置して分相させた有機層と、水層からの酢酸エチル(500ml)抽出液を集め、溶媒を減圧留去した。2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH9に調整して析出した固形物を濾取し、水洗した。回収した固体に3N塩酸水を加えpH2に調整した後
- 15 に沈殿を濾取し、水洗後乾燥させることによって褐色固体として、5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソペンタン酸(144.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.96 (m, 2H), 2.62 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.93 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.79 (s, 3H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 2H), 8.02 (brs, 1H).

20

参考例3: 2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸



- 5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソペンタン酸(66.6g) (参考例2の化合物)に水酸化ナトリウム(24.0g)と水(450ml)を加え、水冷した。このスラリーに水素化ホウ素ナトリウム(3.99g)を分割して加えると
- 25 、反応液は一旦清澄になった。2時間攪拌後、3N塩酸水(300ml)を加え、酢酸エチル(300ml x 2回)で抽出した。有機層を水(100ml x 3回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、2-ヒ

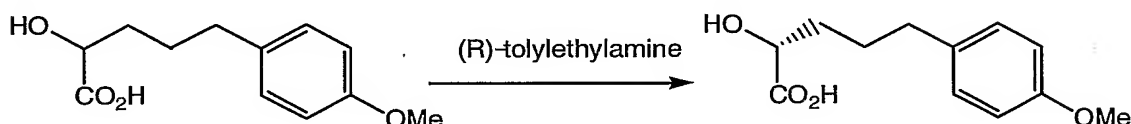


ドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸(63.4g)の粗生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67-1.80 (m, 3H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.10 (m, 2H).

#### 5 参考例4

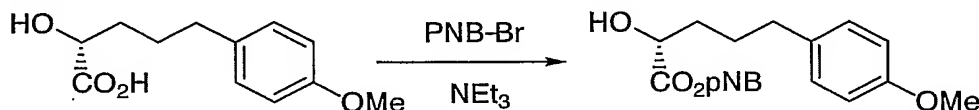
##### (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸



参考例3に記載の化合物(2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸)(1.0g)をアセトン(10ml)に溶解後、(+)-トリルエチルアミン(0.6g)を加えて加熱還流して完全に溶解させた。室温で結晶を析出させ、粗結晶を濾取した。得られた粗結晶を再度、アセトン(10ml)に懸濁後、還流から徐冷して得られた結晶を濾取して、(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸の(+)-トリルエチルアミン塩(0.59g、98% e. e.)を得た。得られた白色結晶に、1N塩酸水(20ml)を加えて室温で攪拌し、沈殿を濾取し、乾燥することによって白色固体として、(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸(0.36g)を98% e. e.の光学純度で得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件：カラム=OJ-H(ダイセル社、Chiralcel)；検出波長(UV)=276nm；流速：1.0ml/min；移動相=n-ヘキサン/エタノール/TFA(90/10/0.2)〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66-1.92 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H).

##### 参考例5：4-ニトロベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート



98% e.e.

98% e.e.

参考例4に記載の化合物(4.21g、98% e. e.)をDMF(40ml)

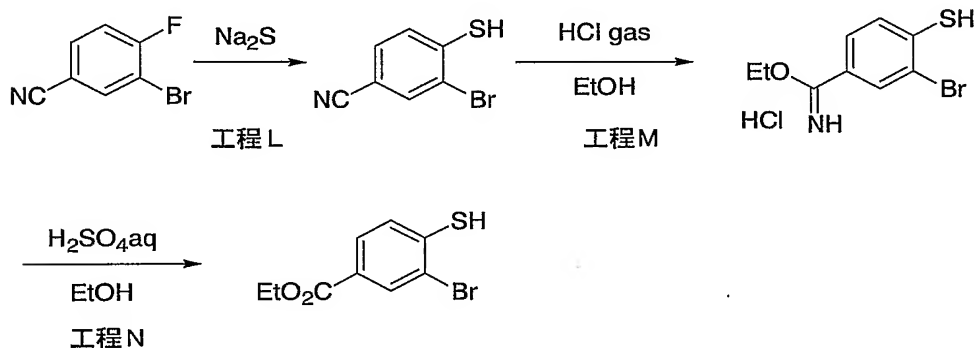
に溶解し、氷冷下、p-ニトロベンジルブロミド（4.06 g）、トリエチルアミン（3.2 ml）を加えて5分間攪拌後、室温まで昇温し、2時間攪拌した。

反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除いて、減圧濃縮し、残渣をシ

5 リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し、4-ニトロベンジル（2 R）-2-ヒドロキシー-5-（4-メトキシフェニル）ペントノアート（5.43 g、98% e. e.）を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件：カラム＝AD-RH（ダイセル社、Chiralcel）；検出波長（UV）＝254 nm；流速：1.0 ml/min；移動相＝アセトニトリル／水（50／50）〕

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.90 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.68 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 5.25 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.30 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.19-8.24 (m, 2H).

参考例6：エチル 3-ブロモ-4-メルカプトベンゾアート



#### 工程 L

3-ブロモ-4-フルオロベンズニトリル（100 g）をジメチルホルムアミド（DMF）（500 ml）に溶かし、0℃で硫化ナトリウム9水和物（132 g）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を氷水（1 L）に加え不溶物を濾別後、濾液を氷冷下1N塩酸水（700 ml）に加え、析出物を濾取した。得られた結晶をヘキサン／ジイソプロピルエーテル及び水で洗浄後乾燥し、淡黄色固体として、3-ブロモ-4-メルカプトベンズニトリル（95.0 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400M, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
7.72 (s, 2H), 8.14 (s, 1H).

工程M

3-ブロモ-4-メルカプトベンズニトリル (10 g) をトルエン (50 ml) とクロロホルム (80 ml) に溶かし、エタノール (3.0 ml) を加えて -10℃ に冷却した。バブラーを通じて塩酸ガスを10分間吹き込み、同温度で30分間  
 5 攪拌を行った。冷蔵庫で60時間静置後、反応終了をHPLC (ODS-A212) で確認し、バブラーを通じて乾燥窒素を20分間吹き込み、塩酸ガスを留去した。析出物を濾取し、トルエン/クロロホルムで洗浄後乾燥し、淡黄色固体として、エチル 3-ブロモ-4-メルカプトベンゼンカルボキシイミダアート (13.6 g) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (400M, DMSO-d6) δ

1. 47 (t, J=7.0Hz, 3H), 4. 59 (q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 83-7. 90 (m, 2H), 7. 92-7. 88 (m, 2H), 8. 32 (s, 2H).

工程N

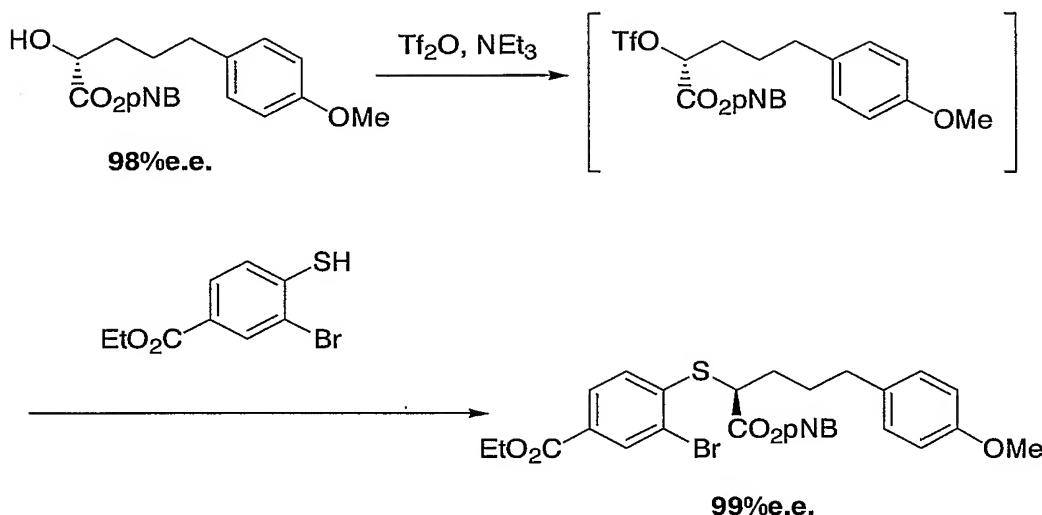
エチル 3-ブロモ-4-メルカプトベンゼンカルボキシイミダアート (3. 00 g) をエタノール (100 ml) に溶かし、0℃で水 (10 ml) 続いて濃硫酸 (10 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌を行った。反応系中に亜鉛 (1 g) を加え、室温で2時間攪拌することによりモノマーへ誘導する。そして、セライト濾過で亜鉛粉を除去後、エタノールを減圧下で留去し、酢酸エチルで抽出後、有機層を水洗する (x 4)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、淡黄色固体のエチル  
 20 3-ブロモ-4-メルカプトベンゾアート (2. 58 g) を得る。

<sup>1</sup>H-NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ

1. 39 (t, J=7. 2Hz, 3H), 4. 20 (s, 1H), 4. 36 (q, J=7. 1Hz, 2H), 7. 38 (d, J=8. 2Hz, 1H), 7. 82 (dd, J=8. 2, 1. 8Hz, 1H), 8. 18 (d, J=1. 8Hz, 1H).

参考例7 : [(2S)-6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-イル]酢酸  
 25

5 4



参考例 5 に記載の 4-ニトロベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート (5.43 g) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、 $-30 \sim -20^\circ\text{C}$  で無水トリフルオロ酢酸 (5.1 ml) 続いてトリエチルアミン (4.2 ml) を加え、室温まで自然昇温させた。30 分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトニトリル (20 ml) 溶解した。氷冷下で、参考例 6 に記載の化合物 (エチル 3-ブロモ-4-メルカプトベンゾアート (4.14 g、15.7 mmol))、続いてピリジン (1.28 ml、15.7 mmol) を加え 15 分後に室温まで昇温した。1 時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することによって、エチル 3-ブロモ-4-[(1S)-4-(4-メトキシフェニル)-1-{[(4-ニトロベンジル)オキシ]カルボニル}ブチル]チオ]ベンゾアート (6.89 g) を 99% e.e. で得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件：カラム=OJ-R (ダイセル社、Chiralcel)；検出波長 (UV)=254 nm；流速：1.0 ml/min；移動相=アセトニトリル/水 (68/32)〕

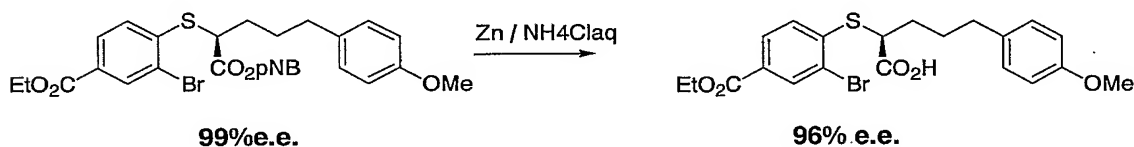
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.65-1.87 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3

. 79 (s, 3H), 3.95 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.17 (d, J=2.2Hz, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.78 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 8.10-8.18 (m, 3H).

# 参考例 8

- 5 (2S)-2- {[2-ブロモ-4-(エトキシカルボニル)フェニル]チオ}-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸



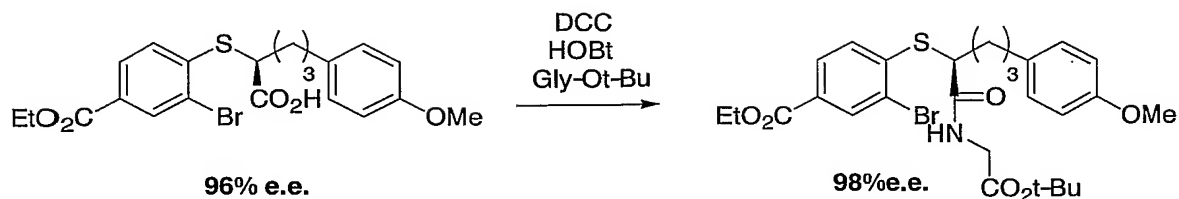
- 亜鉛 (3.73 g) と塩化アンモニウム (3.69 g) を水 (34.5 ml) に加え、これに参考例 7 の化合物 (6.89 g、99% e. e.) の THF (30 ml) 溶液を氷冷下、滴下した。滴下終了後、室温まで昇温し、6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、セライト濾過し、有機層を 1 N 塩酸水、飽和食塩水で洗浄と、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去することによって得た、(2S)-2- {[2-ブロモ-4-(エトキシカルボニル)フェニル]チオ}-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (96% e. e.) を次工程で使用した。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件：カラム=AD-H (ダイセル社、Chiralcel)；検出波長 (UV) = 254 nm；流速：1.0 ml/min；移動相=n-ヘキサン/イソプロピルアルコール/TFA (90/10/0.1)〕

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.75-1.96 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.62 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (t, J=7.1Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.8Hz, 1H).

# 参考例 9

- エチル 3-ブロモ-4- ( {(1S)-4-(4-メトキシフェニル)-1-[(t-ブトキシカルボニルメチルアミノ)カルボニル]ブチル}チオ)ベンゾア-  
ト

56



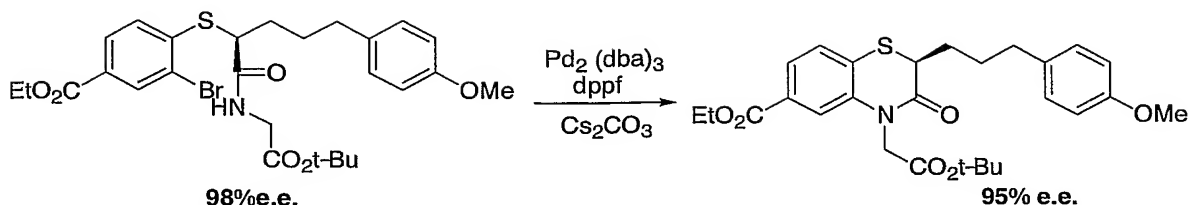
(2S)-2-([2-ブromo-4-(エトキシカルボニル)フェニル]チオ)-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (参考例8の化合物) (96% e. e.) のジクロロメタン (56.4 ml) 溶液に、 $-5^{\circ}\text{C}$  でグリシン *tert*-ブチルエステル塩酸塩 (2.03 g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (2.5 g) を加え、*N*-メチルモルホリン (1.26 ml) を滴下した。同温度で1.5時間攪拌後、水を加えてセライト濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することによって、エチル 3-ブromo-4-({(1S)-4-(4-メトキシフェニル)-1-[(*tert*-ブトキシカルボニルメチルアミノ)カルボニル]ブチル}チオ)ベンゾアート (4.83 g, 98% e. e.) を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件：カラム=A D-H (ダイセル社、Chiralcel)；検出波長(UV)=254 nm；流速：1.0 ml/min；移動相=n-ヘキサン/イソプロピルアルコール/TF A (90/10/0.1)〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.42 (s, 9H), 1.79-1.98 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.62 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 3.77 (dd,  $J=18.2, 4.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.94 (dd,  $J=18.2, 5.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.36 (q,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (dd,  $J=8.3, 1.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H).

#### 参考例10

エチル (2S)-4-(2-*tert*-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

57



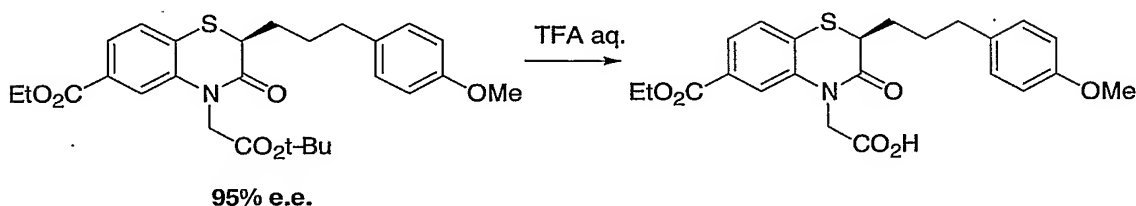
参考例 9 の化合物 (4.83 g、98% e. e.) をトルエン (161 ml) に溶解し、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (DPPF、889 mg)、炭酸セシウム (2.61 g) を加え、窒素置換後、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、366 mg) を加えて 120 °C で攪拌した。5 時間後、室温まで冷却し、セライト濾過した。濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することによって、エチル (2S)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート (2.37 g、95% e. e.) を得た。光学純度分析条件は以下のとおりである。

〔光学純度分析条件：カラム=OD-RH (ダイセル社、Chiralcel) ; 検出波長 (UV) = 254 nm ; 流速 : 1.0 ml/min ; 移動相=アセトニトリル/水 (60/40) 〕

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.75-1.98 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.32-4.41 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (m, 1H).

#### 参考例 11

{(2S)-6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-イル}酢酸



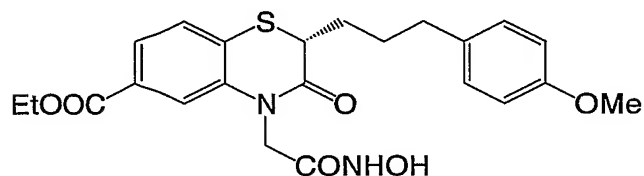
参考例 10 の化合物 (2.57 g、95% e. e.) を TFA (25 ml) 溶液に

氷冷下で水（6.25 ml）を加えた。5分後室温まで昇温し1.5時間攪拌した。反応液にトルエン（60 ml）を加えて減圧留去し残渣にトルエンと水を加えて二層分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去することによって、(2S)-6-(エトキシカルボニル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジン-4-イル酢酸（2.06 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.59 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (m, 1H), 7.71 (m, 1H).

#### 参考例 12

(+)-エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート



4-ニトロベンジル (2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアールを用いて、実施例7に記載の方法と同様の方法によって、(+)-エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを99.9% e. e. で合成した。光学純度は実施例7に記載の方法で決定した。 $[\alpha]_D^{20} = +86.1^\circ$  ( $c: 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

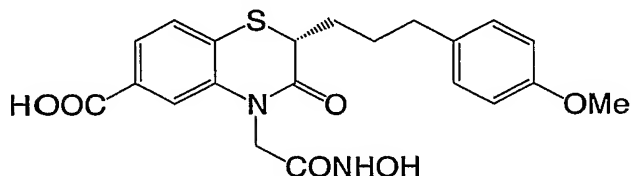
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.59 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.51 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (br, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.98 (br, 1H), 9.16 (br, 1H).

#### 参考例 13

(+)-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート



ロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



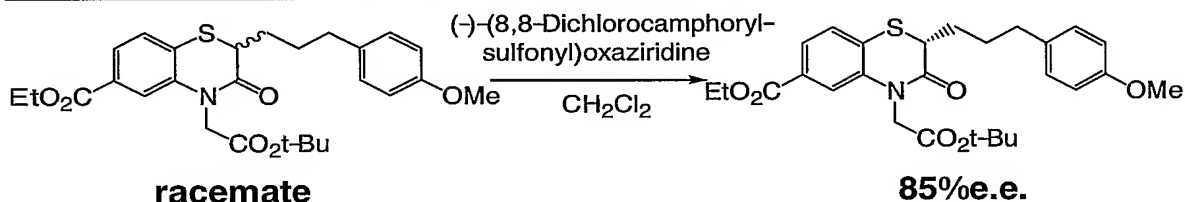
参考例 12 に記載の化合物を用いて、実施例 14 に記載の方法と類似の方法によって、(+)-4-[[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (99% e. e.) を得た。光学純度は実施例 14 に記載の方法で決定した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1.43 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.38 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.54 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 9.02+9.43 (s, 1H), 10.36+10.81 (s, 1H), 13.20 (brs, 1H).

参考例 14

エチル (2R)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート

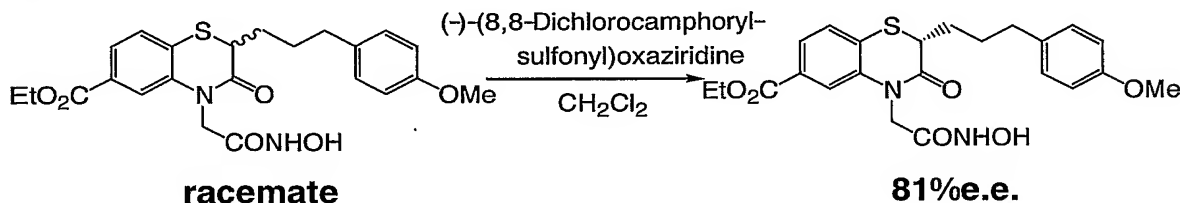


実施例 1 工程 B に記載の化合物 (62 mg) を塩化メチレン (2.5 ml) に溶かし、(-)-(8,8-ジクロロカンフォニルスルホニル)オキサジリジン (37 mg) を加え、室温で 10 日間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製して、淡黄色油状として、エチル (2R)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート (15 mg、85% e. e.) を得た。光学純度は参考例 10 に

記載の方法によって決定した。

#### 参考例 1 5

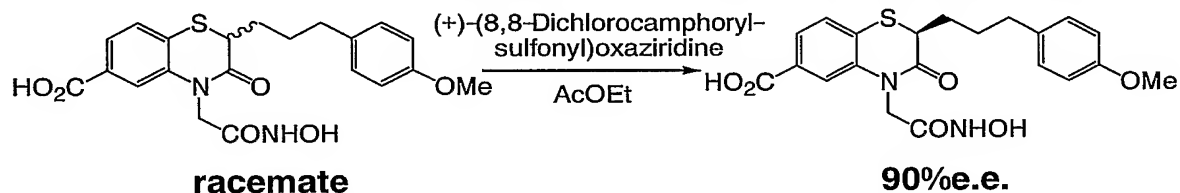
(+) -エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート



実施例 1 記載の化合物を用いて、参考例 1 4 記載の方法と同様の方法によって、参考例 1 2 記載の化合物 (17%, 81% e. e.) を得た。光学純度は実施例 7 に記載の方法によって決定した。

#### 10 参考例 1 6

(-) -4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸



実施例 8 に記載の化合物と (+) - (8,8-ジクロロカンフォニルスルホニル)オキサジリジン及び溶媒に酢酸エチルを用い、参考例 1 4 に記載の方法と同様の方法によって、実施例 1 4 に記載の化合物 (25%, 90% e. e.) を得た。光学純度は実施例 1 4 に記載の方法で決定した。

#### 参考例 1 7

エチル (2E, 4E) -5-(4-メトキシフェニル)ペンタ-2,4-ジエノアート



NaH (2.7g, 60%) をヘキサンで洗浄後、テトラヒドロフラン (100ml) を加えた。反応液を 0°C に冷却後、ホスホノ酢酸 トリエチル (14.7ml) を滴下した。30 分後室温に上げさらに 30 分攪拌した。再度反応液を 0°C に冷却し、参考例 1 に記載の

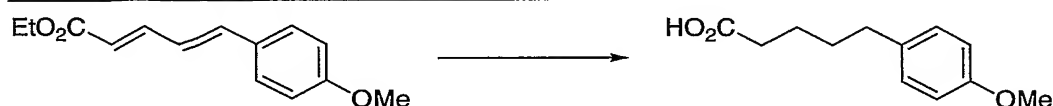
化合物 (10g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を滴下した。30分後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をエタノール-ヘキサンから結晶化させ、ろ過、乾燥し、エチル (2E, 4E)-5-(4-メトキシフェニル) ペンタ-2, 4-ジエノアート (11.5g) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.31 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 3.83 (s, 3H), 4.22 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 5.94 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (dd,  $J=15.2, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 6.82-6.93 (m, 3H), 7.38-7.48 (m, 3H).

参考例 18

5-(4-メトキシフェニル) ペンタン酸



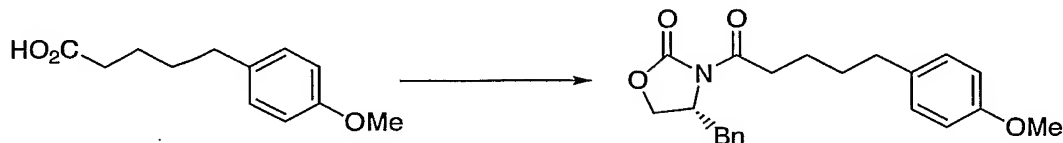
参考例 17 の化合物 (11.5g)、テトラヒドロフラン (150ml)、10%Pd-C (1.5g) を混ぜ、水素雰囲気下攪拌した。3時間後、反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にエタノール (150ml)、1N水酸化カリウム水溶液 (50ml) を加え、70℃で30分加熱攪拌した。水を加えエタノールを濃縮した後、1N塩酸水で酸性とし、生じた沈殿をろ過、乾燥し、5-(4-メトキシフェニル) ペンタン酸 (10.2g) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.59-1.73 (m, 4H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.83 (m, 2H), 7.09 (m, 2H).

20 参考例 19

(4R)-4-ベンジル-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン



5-(4-メトキシフェニル) ペンタン酸 (参考例 18 の化合物) (6.2g) をジクロロメタン (60ml) に溶かし、室温で塩化オキザリル (3.1ml)、DMF (1滴) を加えた。1時間後反応液を濃縮し、減圧乾燥後、テトラヒドロフラン (20ml) に溶かし、溶液Aとした。

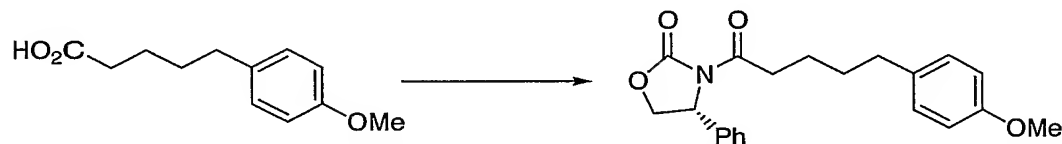
(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (6.4g) をテトラヒドロフラン (80ml) に溶かし、-78℃に冷却後、n-ブチルリチウム (1.58M, 23ml) を滴下した。1時間攪拌後、先に調整した溶液Aを滴下した。30分後0℃に昇温し、さらに30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (300g、酢酸エチル：ヘキサン=1：3) で精製し、(4R)-4-ベンジル-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (9.0g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.63-1.79 (m, 4H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.75 (dd,  $J=13.3, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.88-3.04 (m, 2H), 3.29 (dd,  $J=13.3, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 4.13-4.22 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H).

#### 参考例 20

(4R)-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン



5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (2g) と (R)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン (1.6g) から、参考例 19 に記載の方法と類似の方法により (4R)-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (2.6g) を得た。

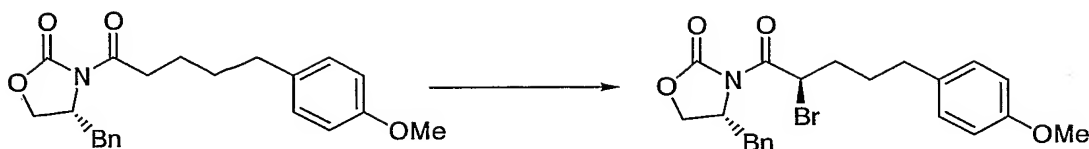
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.55-1.70 (m, 4H), 2.54 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.95 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (s, 3H), 4.27 (dd,  $J=8.9, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 5.41 (dd, 1H,  $J=8.9, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.26 (m, 5H).

#### 参考例 21

(4R)-4-ベンジル-3-[(2R)-2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

63



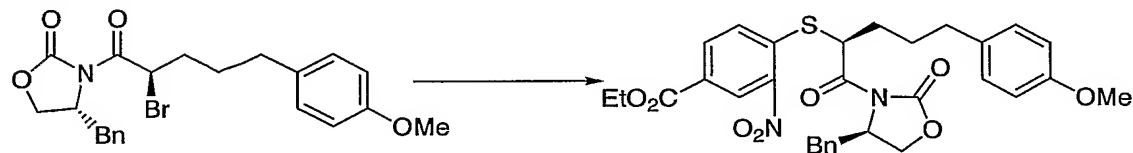
(4R)-4-ベンジル-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (参考例 19) (1.4 g) をジクロロメタン (25ml) に溶かし、氷冷下ジブチルボラントリフラート (1M, 8.3ml)、ジイソプロピルエチルアミン (1.6ml) を加えた。30分後、反応液を-78℃に冷却し、-78℃に冷却したN-ブロモスクシンイミド (NBS) (1.1g) のジクロロメタン (25ml) 溶液にキャヌラーで滴下した。2時間後、亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、分液、抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (150 g、酢酸エチル：ヘキサン=1：4) で精製し、(4R)-4-ベンジル-3-[(2R)-2-ブromo-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (0.9 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.62-1.89 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.79 (dd, J=13.5, 9.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, J=13.5, 3.3Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.20-4.23 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.63 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.22-7.38 (m, 5H).

#### 参考例 22

エチル 4-[[[(1S)-1-[[[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾアート



ジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート) (0.64g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶かし、室温でジチオスレイトール (0.24g)、N-メチルモルホリン (0.21ml) を加えた。40分後反応液を0℃に冷却し、(4R)-4-ベンジル-3-[(2R)-2-ブromo-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (参考例 21) (0.7g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液をゆっくり滴下した。2時間後、1N塩酸水 (20ml) を加えクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し、残渣を

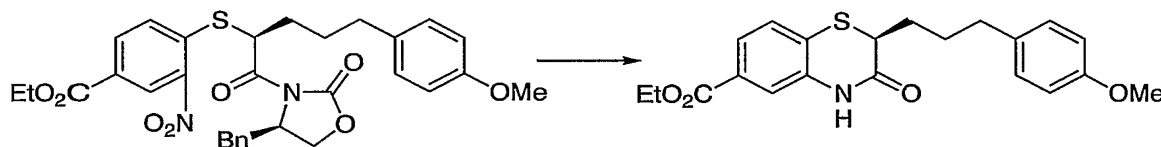
シリカゲルクロマトグラフィー（150 g、酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）で精製し、エチル 4-[[[(1S)-1-[[[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾアート（0.7g）を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.78-2.00 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.74 (dd,  $J=13.3$ , 9.7Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J=13.3$ , 3.3Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.19-4.30 (m, 2H), 4.42 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.70 (m, 1H), 5.53 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.48 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (dd,  $J=8.5$ , 1.9Hz, 1H), 8.73 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H).

参考例 23

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート



15 エチル 4-[[[(1S)-1-[[[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾアート（参考例 22）（0.62g、0.11mmol）、エタノール（10ml）、酢酸（5ml）、10%Pd-C（1.5g）を混ぜ、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（40 g、酢酸エチル：ヘキサ

20 ン＝1：3）で精製し、実施例 7 に記載のエチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラート（0.2g、98.3% e. e.）を得た。

光学純度分析条件は以下のとおりである。

カラム：AD-H（ダイセル社、Chiralcel）

25 検出波長（UV）：254 nm

流速：1.0 ml/min

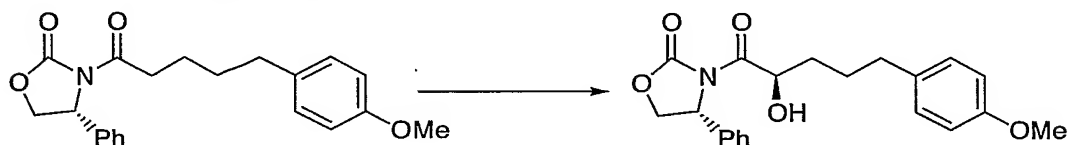
移動相：n-ヘキサン／イソプロピルアルコール／TFA＝80／20／0.1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1. 40 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H).

# 参考例 2 4

## 5 (4R)-3-[(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン



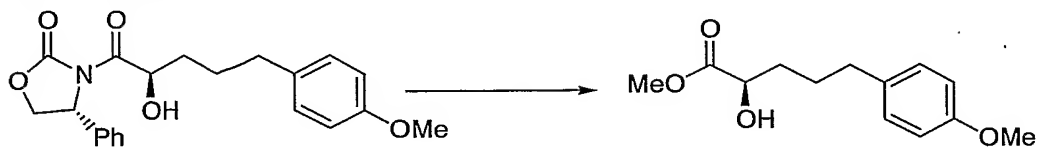
(4R)-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (参考例 2 0) (1.0g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶かし、-78℃  
 10 に冷却後、ナトリウムヘキサメチルジシラジド (1M、3.4ml) を加えた。30分後、Davis 試薬 (0.9g) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を滴下した。1時間攪拌後、カンファースルホン酸 (1.5g) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を加え30分攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、分液、抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100 g、酢酸エチル：ヘキサン=1：3) で精製し、(4R)-3-[(2R)-2-  
 15 ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (0.75g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.59 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.35 (dd, J=8.7, 3  
 20 .2Hz, 1H), 4.75 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.01 (dd, J=8.1, 3.2Hz, 1H), 5.38 (dd, J=8.7, 3.2Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 5H).

# 参考例 2 5

## メチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート



(4R)-3-[(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-4-フェニル-  
 1,3-オキサゾリジン-2-オン (参考例 2 4) (0.23g) をメタノール (3ml) に溶か

し、氷冷下ナトリウムメトキシド (1.2Mメタノール溶液、1ml) を加えた。5分後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20g、酢酸エチル：ヘキサン=1：3) で精製し、メチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル) ペンタノアート (0.06g、98% e.e.) を得た。

光学純度分析条件は以下のとおりである。

カラム：OD-H (ダイセル社、Chiralcel)

検出波長 (UV) : 276 nm

流速：1.0 ml/min

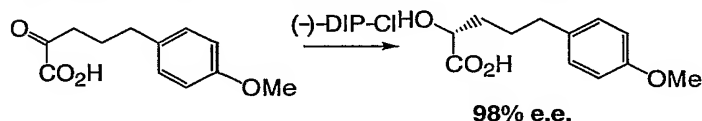
移動相：n-ヘキサン/イソプロピルアルコール=90/10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.60-1.87 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.73 (br., 1H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H).

参考例 26

15 (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル) ペンタン酸



5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソペンタン酸 (62.7g) を THF (1L) に溶解し、トリエチルアミン (46.8ml) を加えた。(+)-DIP-CHO (100g) の THF (600ml) 溶液を -25℃ から -35℃ に維持しながら滴下した。室温まで昇温し、2時間攪拌後、水 (500ml) を 20℃ 以下で加えた。6N水酸化ナトリウム水溶液 (120ml) を加え15分攪拌後にジイソプロピルエーテル (300ml) を加え、二層分離した。水層をジイソプロピルエーテル (300ml) で2回洗浄した後に、6N塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって粗精製物を得た。アセトニトリル (640ml) に溶解後、(+)-トリルエチルアミン (39g) を加えて加熱還流して完全に溶解させた。室温で結晶を析出させ、濾取した。得られた結晶に1N塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧流去後、残渣をジイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒 (1/1) で結



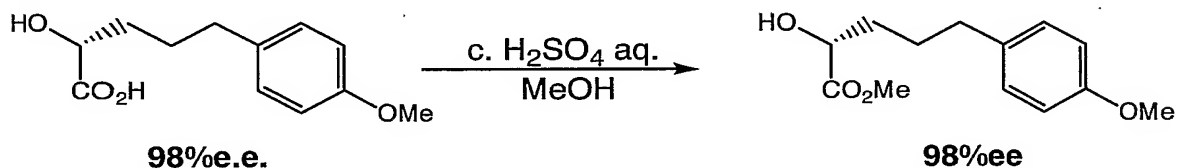
晶化させることによって、(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸(29.8g、98% e. e.)を得た。

光学純度は参考例4に記載の方法で決定した。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.89 (m, 4H), 2.60 (brt,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.79 (s, 3H), 4.27-4.29 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 2H).

#### 参考例27

メチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート



参考例26に記載の化合物(134g、98% e. e.)をメタノール(1072ml)に溶解し、濃硫酸(13.4ml)を加えて60℃で1時間攪拌した。メタノールの約1/2を減圧留去し、水(1L)に注いだ。酢酸エチル(600ml + 300ml)で抽出し有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、メチル

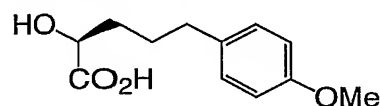
2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアートを定量的に得た(98% e. e.) 光学純度分析条件は以下のとおりである。〔光学純度分析条件：カラム=OD-H(ダイセル社、Chiralcel)；検出波長(UV)=276nm；流速：1.0ml/min；移動相=n-ヘキサン/イソプロピルアルコール(90/10)〕

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.60-1.87 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.73 (br., 1H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H).

#### 参考例28

(2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸



参考例26に記載の方法で、(-)-DIP-C1の代わりに(+)-DIP-C1及び(+)-トリルエチルアミンの代わりに(-)-トリルエチルアミンを用いることにより、(2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペン

タン酸を得た。(光学純度は97% e. e. )。

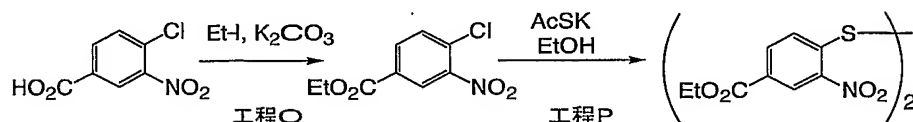
光学純度は参考例4に記載の方法で決定した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.66-1.92 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H).

参考例29

ジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート)



工程O

- 10 DMF (1 L) を炭酸カリウム (103 g) に加え、3-ニトロ-4-クロロ安息香酸 (125 g) のDMF (500 ml) 溶液を氷冷下で加えた。ヨウ化エチル (116 g) を加えて、60℃で3時間攪拌した。反応溶液を1 N塩酸水に加え、析出した結晶を濾取、1 N塩酸水と水で洗浄後減圧乾燥することによって、エチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアートを定量的に得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 4.43 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H).

工程P

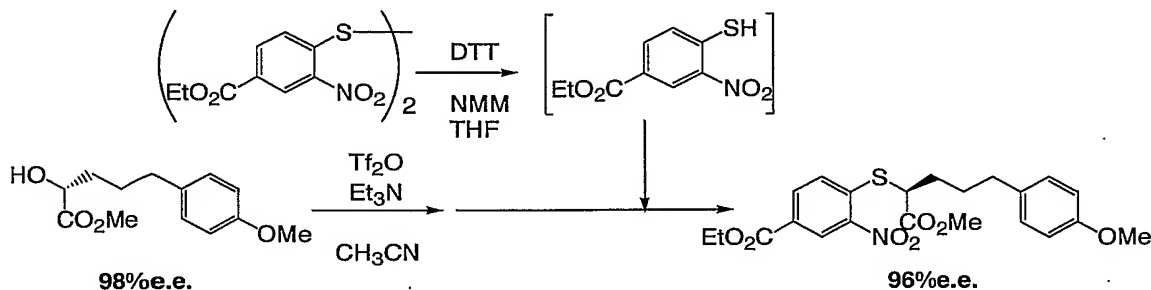
- 20 エチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート (113 g) をエタノール (1 L) に溶解し、チオ酢酸カリウム (58.9) を室温で加えた。60℃で30分間攪拌し、室温まで冷却し、析出した結晶を濾取した。エタノールと水で順に洗浄後、アセトニトリル (200 ml) を加え、15分間加熱還流した。室温まで冷却後、結晶を濾取、乾燥することによって、ジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート) (57.1 g) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (400M,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$

1.32 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H), 4.35 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 8.01 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.94 (s, 2H)

参考例30

エチル 4-[[ (1S)-1-(メトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル) ブチル] チオ]-3-ニトロベンゾアート



- 5 参考例 27 で合成したメチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル) ペンタノアート (10 g、98% e. e.) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、氷冷下で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (9 ml) とトリエチルアミン (6.5 ml) を順に加え、同温度で 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗
- 10 浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧流去後、THF (50 ml) に溶解した (溶液 A)。

- 参考例 29 に記載の化合物 (ジエチル 4, 4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート)) (12.1 g) を THF (60 ml) に加え、窒素雰囲気下でジチオス
- 15 レイトール (4.8 g)、N-メチルモルホリン (5.9 ml) を順に加えた。30 分間攪拌し、エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアートの溶液を調製した。このエチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアートは単離可能だが、この溶液のまま次の反応に用いた。この溶液を氷冷下で、上記の THF 溶液 A に滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。1 N 塩酸水 (110 ml) を氷冷下で加えたのち、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗
- 20 浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、エチル 4-[[ (1S)-1-(メトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル) ブチル] チオ]-3-ニトロベンゾアート (96% e. e.) を得た。これを精製することなく次工程で使用した。光学純度分析条件は以下のとおりである。

カラム：AD-H (ダイセル社、Chiralcel)

- 25 検出波長 (UV) : 254 nm

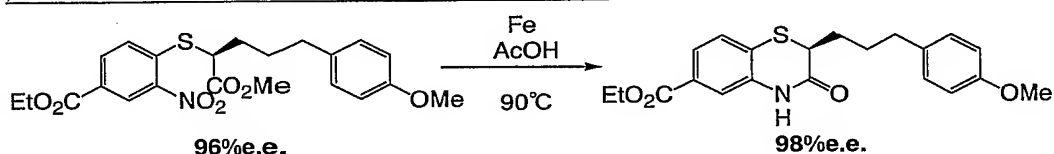
流速 : 1.0 ml/min

移動相：n-ヘキサン／イソプロピルアルコール／TFA=95／5／0.1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.70-1.98 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.62 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (dd,  $J=8.5, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.82 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H).

### 参考例 31

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート



酢酸 (50 ml) を還元鉄 (8.2 g) に加え、90℃で参考例 30 の化合物のトルエン (50 ml、不溶物は桐山濾過) 溶液を加えた。同温度で5時間攪拌し室温まで冷却後、セライト濾過した。濾液に1N塩酸水 (200 ml) に注いだ。酢酸エチル (100 ml) を加え、抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて感想した。濾液を減圧留去後、残渣をジイソプロピルエーテル (250 ml) と酢酸エチル (50 ml) の混合溶媒から再結晶することによって、エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート (8.71 g, 98% e. e) を得た。光学純度は、参考例 23 に記載の方法で決定した。

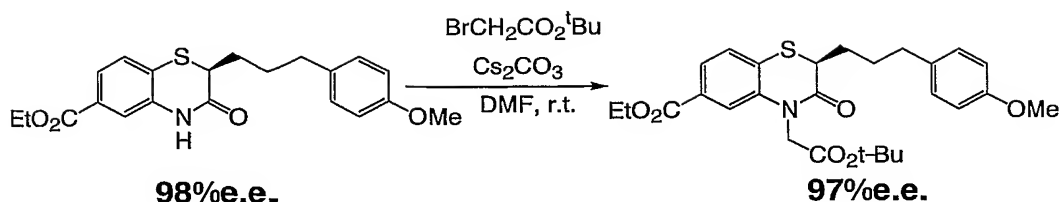
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.35 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (dd,  $J=8.1, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (s, 1H).

### 参考例 32

エチル (2S)-4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート

71



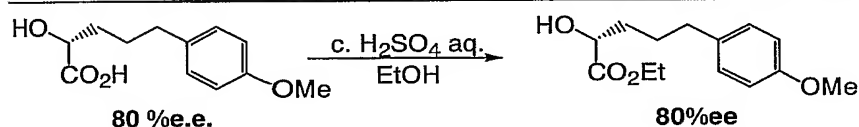
上記の生成物（21.7、98%e.e.）をDMF（450ml）に溶解し、4℃で炭酸セシウム（18.33g）を加えた。ブromo酢酸tert-ブチル（21.95g）を加え、一晚攪拌した。炭酸セシウム（9.17g）を加え、室温で2時間攪拌した後に、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に氷冷下で注いだ。酢酸エチル（500ml）、トルエン（200ml）の混合溶媒で抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって、エチル（2S）-4-（2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル）-2-[3-（4-メトキシフェニル）プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート（97%e.e.）の粗精製物を得た。これを精製することなく次工程で使用した。光学純度は、参考例10に記載の方法で決定した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.49 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.75-1.98 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.32-4.41 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (m, 1H).

### 参考例33

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル) ペンタノアート



(2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル) ペンタノアート（80%e.e.）

を用いて、参考例27に記載の方法と類似の方法によって、エチル 2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル) ペンタノアートを定量的に得た（80%e.e.）。光学純度分析条件は以下のとおりである。カラム：AD-H（ダイセル社、Chiralcel）

検出波長（UV）：276nm

流速：1.0 ml/min

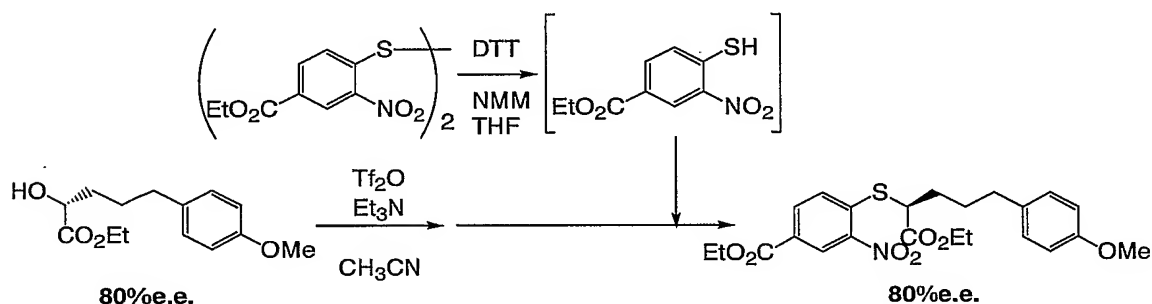
移動相：n-ヘキサン/イソプロピルアルコール=90/10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.28 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.23 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H).

### 参考例 34

エチル 4-[[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾアート



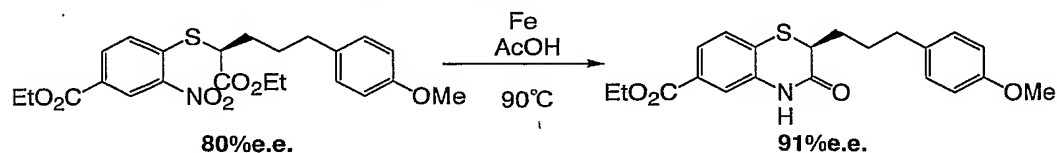
参考例 33に記載のエチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート (80% e.e.) を用いて、参考例 30に記載の方法と類似の方法によって、エチル 4-[[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾアート (80% e.e.) を得た。光学純度は、参考例 30に記載の方法で決定した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.22 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.70-1.98 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.92 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.09-4.26 (m, 2H), 4.42 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.64 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (dd,  $J=8.5, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.80 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H).

### 参考例 35

エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシレート



## 7 3

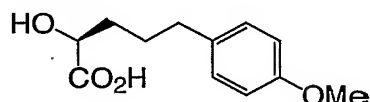
エチル 4-[[ (1S)-1-(エトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ  
| -3-ニトロベンゾアート (80% e. e.) を用いて、参考例 3 1 に記載の方法と類似の  
方法によって、エチル (2S)-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,  
4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートを定量的に得た (91% e.  
5 . e.)。光学純度は、参考例 2 3 に記載の方法で決定した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.40 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.44 (m, 1  
H), 3.77 (s, 3H), 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.35  
(d, J=8.1Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H).

## 10 参考例 3 6

(2S)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸



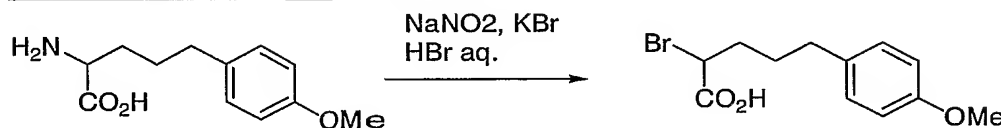
参考例 4 に記載の方法と類似の方法によって、参考例 3 に記載の化合物を原料とし  
て、(S)-トリルエチルアミンを用いて、(2S)-2-ヒドロキシ-5-(4  
15 -メトキシフェニル)ペンタン酸を光学純度 97% e. e. で得た。光学純度は参  
考例 4 に記載の方法で決定した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

1.66-1.92 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.0  
3-7.12 (m, 2H).

## 20 参考例 3 7

2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸



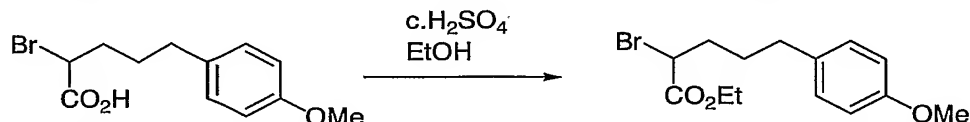
-5℃下、臭化カリウム (591mg) の0.75M臭化水素酸水溶液に亜硝酸ナトリウム (176mg) をゆっくりと加えた後、5-(4-メチルフェニル)ノルバリン (300mg)  
25 を加えた。同温下、2時間攪拌後、反応液を水 (50ml) 中にあけ、酢酸エチル (20ml  
1×2回) にて抽出した。有機層を集め、飽和食塩水 (30ml) にて洗浄後、硫酸ナト  
リウムにて有機層を乾燥し、減圧濃縮した。355mgの粗生成物として、2-ブロモ  
-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

1.65-1.84 (m, 2H), 1.95-2.18 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.24 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 2H).

### 参考例 38

#### 5 エチル 2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート



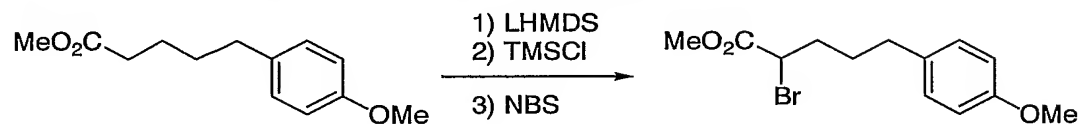
室温下、2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸粗精製物(参考例36)(1000mg)のエタノール(15ml)溶液に濃硫酸(1ml)を加え、2時間加熱還流した。室温に放冷した後、反応液を水(50ml)にあけ、酢酸エチル(50ml)にて抽出した。有機層を飽和重曹水(30ml)、飽和食塩水(30ml)にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて有機層を乾燥した。減圧濃縮後、得られた粗生成物をHPLC精製を行い、エチル 2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート(740mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

15 1.59-1.81 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.18-4.25 (m, 3H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H).

### 参考例 39

#### メチル 2-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート



20 窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ 下にて。メチル 5-(4-メトキシフェニル)ペンタノアート(参考例18)(100mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にLHMDS(1.0M in THF, 0.54ml)を加えた。同温下で、1時間攪拌した後、TMSCl( $63\mu\text{l}$ )を加え、50分攪拌後、室温にて、さらに10分間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮し、ヘキサン(10ml)を加え、沈殿物を濾過した後、濾液を再び、減圧濃縮した。得られた残渣に、ジメチルホルムアミド(5ml)を加え、 $-78^\circ\text{C}$ 下にてNBS(97mg)を加え、その後、室温まで自然昇温させた。反応液を水(20ml)中にあけ、酢酸エチル(20ml)にて抽出した。有機層を飽和食塩水(20ml)にて洗浄後、硫酸ナトリウム



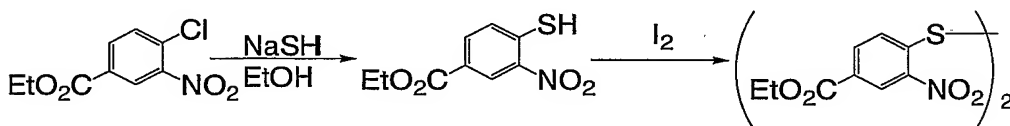
にて乾燥した。減圧濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製し、メチル 2-ブロモ-5-（4-メトキシフェニル）ペンタノアート（34.2mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

5 1.58-1.68 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.22 (dd, 1H,  $J=7.8, 6.9\text{Hz}$ ), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H).

参考例 40

ジエチル 4,4'-ジチオビス（3-ニトロベンゾアート）



窒素雰囲気下で4-クロロ-3-ニトロベンゾアート（60.00 g）をエタノール（300 ml）に懸濁させ、NaSH nH<sub>2</sub>O (c. a. 70 wt%, 21.94 g)を氷冷下に加え、30分後に20℃水浴に変更し、1時間攪拌することで、エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアートとした。ここに、NaHCO<sub>3</sub>（60.00 g）の水溶液（水780 ml）を、次いで、ヨウ素（33.16 g）を加え、1時間攪拌した。均一な黄色スラリーとなった反応液から結晶を濾過した。エタノール/水（1/1 (v/v), 200 ml）で洗浄後、結晶にアセトニトリル（200ml）を加え、15分間加熱還流した。室温まで冷却し2時間攪拌した後、結晶を濾過し、アセトニトリル/水（1/1 (v/v), 200 ml）で洗浄した。結晶に水（400 ml）を加え、攪拌した後、結晶を濾過し、水（200 ml）で洗浄した後に、乾燥することによってジエチル 4,4'-ジチオビス（3-ニトロベンゾアート）（50.95 g）を得た。

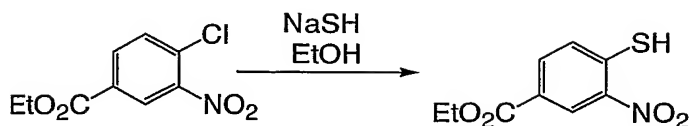
$^1\text{H-NMR}$  (400M, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

1.32 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H), 4.35 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 8.01 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.94 (s, 2H)

25 参考例 41

エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアート

76



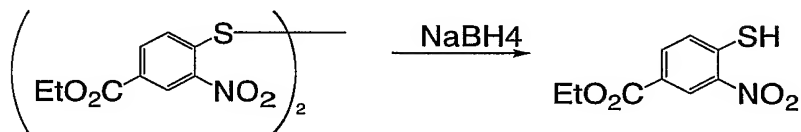
窒素雰囲気下でエチル 4-クロロ-3-ニトロベンゾアート (1.00 g) をエタノール (10 ml) に懸濁させ、NaSH nH<sub>2</sub>O (c. a. 70 wt%, 0.34 g) を氷冷下に加え、30分後に20℃水浴に変更し、1時間攪拌した。エタノールを半量まで濃縮した後に、水を加え、トルエンで抽出し、有機相を減圧濃縮することでエチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアート (1.00 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400M, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

1.34 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.61 (s, 1H)

#### 10 参考例 4 2

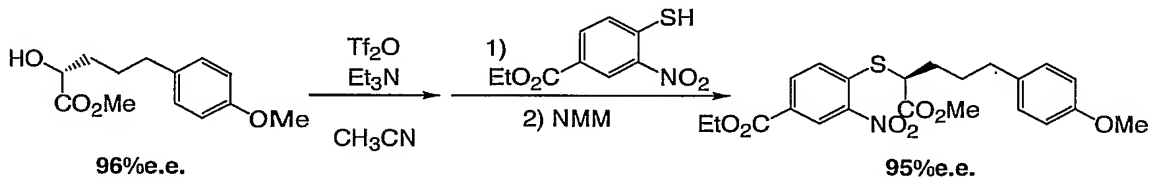
エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアート



窒素雰囲気下でジエチル 4,4'-ジチオビス (3-ニトロベンゾアート) (22.8 g) をエタノール (151 ml) に懸濁させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (4.79 g) を少量ずつ加え、1時間攪拌した。反応液に1N塩酸水 (554ml) を氷冷下で加えたのち、トルエン (228ml x 2) で抽出した。有機層を水 (114ml) で洗浄後、溶媒を減圧留去することによって黄色針状結晶のエチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアートを定量的に得た。

#### 参考例 4 3

#### 20 エチル 4-[[[(1S)-1-(メトキシカルボニル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾアート



参考例 2 7 で合成したメチル (2R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル) ペンタノアート (20.0 g, 96% e. e.) をアセトニトリル (100ml) に溶解

し、氷冷下で無水トリフルオロメタンスルホン酸（17ml）とトリエチルアミン（12.3ml）を順に加え、同温度で1時間攪拌した。氷冷下、水（200ml）を加え、トルエン（200ml x 2）で抽出、有機層を水（200ml）、飽和重曹水（200ml）、水（200ml）で洗浄後、溶媒を減圧留去して得た褐色のオイルを、THF（50ml）に溶解した（溶液A）。

参考例41又は参考例42に記載の化合物（エチル 4-チオ-3-ニトロベンゾアート）（22.8g）のTHF（50ml）溶液を氷冷下で、上記のTHF溶液Aに滴下した。この反応液中に、N-メチルモルホリン（11.1ml）のTHF（120ml）溶液を発熱に注意しながらゆっくりと滴下し、同温度で30分間攪拌した。1N塩酸水（220ml）を氷冷下で加えたのち、トルエン（220ml x 2）で抽出した。有機層を水（220ml）、飽和重曹水（110ml x 2）、水（110ml x 2）で洗浄後、溶媒を減圧留去することによって、エチル 4-[[（1S）-1-（メトキシカルボニル）-4-（4-メトキシフェニル）ブチル]チオ]-3-ニトロベンゾアート（95% e. e.）。これを精製することなく次工程で使用した。光学純度は、参考例30に記載の方法で決定した。

#### 製剤処方例1

##### 錠剤

20	<u>（一）-エチル 4-[2-（ヒドロキシアミノ）-2-オキソエチル]-2-[3-（4-メトキシフェニル）プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン6-カルボキシラート</u>	50	mg
	乳糖	93	mg
	トウモロコシデンプン	40	mg
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	6	mg
25	カルメロースカルシウム	10	mg
	ステアリン酸マグネシウム	1	mg

上記成分を各分量の100倍量混合した後、混合粉末200mgを油圧式プレス機（理研製）を用いて50kgfの圧力で圧縮し、直径8mm、重量200mgの錠剤を100錠得た。

## 製剤処方例2

## カプセル剤

(-) -エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン6-カルボキシ

5	ラート	100	mg
	乳糖	100	mg
	トウモロコシデンプン	39	mg
	カルメロースカルシウム	10	mg
	ステアリン酸マグネシウム	1	mg

- 10 上記成分を各分量の100倍量混合した後、混合粉末を2号カプセルに充填して内容量250mgのカプセル剤を100カプセル得た。

## 製剤処方例3

## 注射剤

- 15 (-) -4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

		50	mg
	N-メチルグルカミン	23	mg
	塩化ナトリウム	22.5	mg
20	注射用水	2404	mg

- (-) -4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸(50mg)にN-メチルグルカミン(23mg)、塩化ナトリウム(22.5mg)を加え、混合し、注射用水を加え調整した。得られた液をバイアルに充填し、関節内注射剤を得た。
- 25

## 試験例1

## 経口吸収性評価試験

- 実施例7及び実施例14の化合物を使用し、Crj:CD(SD)系雄性ラット(日本チャールス・リバー)7週齢に非絶食下、それぞれ30mg/kgを経口
- 30

投与した。

投与後15、30分、1、2、4、6及び24時間経過後にエーテル麻酔下採血して血清を得、分析まで $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で保存した。血清 $50\mu\text{l}$ にメタノール $125\mu\text{l}$ を加えて攪拌後、遠心分離( $10000\text{rpm}$ 、2分、 $4^{\circ}\text{C}$ )した。上清に同量の $10\text{mM}$ 酢酸アンモニウム水溶液を加え、セントリカット(倉敷紡績 W-MR)で遠心濾過後、濾液 $10\mu\text{l}$ をLC-MS/MSで分析した。結果を図1に示した。

その結果、実施例7の化合物を経口投与した場合の生物学的利用率(バイオアベイラビリティ; BA)は、 $18.4\%$ となり、実施例14の化合物を経口投与した場合(生物学的利用率: $2.7\%$ )に比べて優れた経口吸収性を持つプロドラッグであることが確認された。

## 試験例2

### MMP-13に対する阻害活性

MMP-13は公知のヒトMMP-13の遺伝子塩基配列(J. Biol. Chem., 269(24), 16766-16773(1994))に基づき、遺伝子工学的(ヒト軟骨細胞cDNAライブラリーを材料とし、プライマー5'-AATAAGCTTCCACCATGCATCCAGGGGTCTTGGC-3'(配列番号1), 5'-CCGCTCGAGTTACCCCAAATGCTCTTCAGG-3'(配列番号2)を用いてPCRにより増幅、ベクターpcDNA Iに挿入し、アフリカミドリザル腎臓由来COS-1細胞に導入、培養上清を回収)に調製し、 $1\text{mM}$ の4-アミノフェニル酢酸水銀存在下、 $37^{\circ}\text{C}$ で2時間保持することにより活性化したものを用いた。

ヒトMMP-13に対する阻害活性の測定は、C. G. Knightらの方法(FEBS Lett., 296(3), 263-266(1992))に準じて行った。

すなわち、蛍光測定用96穴マイクロプレートに $45\mu\text{l}$ のアッセイバッファー( $0.1\text{M}$ トリス塩酸、 $0.1\text{M}$ 塩化ナトリウム、 $0.01\text{M}$ 塩化カルシウム、 $0.05\%$ ブリジー35、 $\text{pH}=7.5$ )を入れ、 $5\mu\text{l}$ の被検化合物のジメチルスルホキシド溶液を加え、 $25\mu\text{l}$ の活性化済みヒトMMP-13と $1\text{mM}$ の(7-メトキシクマリン-4-イル)アセチル-L-プロリル-L-ロイシル-グリシル

－L－ロイシル－L－[N－(2,4-ジニトロフェニル)－L－2,3-ジアミノプロピオニル]－L－アラニル－L－アルギニンアミド(MCA; 配列番号3)

(ペプチド研究所製)のジメチルスルホキシド溶液をアッセイバッファーで希釈して80  $\mu$ Mにした基質溶液を25  $\mu$ l加えて、蛍光プレートリーダーで蛍光(ex. 320 nm, em. 405 nm)を測定した。37℃で12時間保持して反応させた後、蛍光プレートリーダーで蛍光を測定し、残存する酵素活性を測定した。

実施例14の化合物のMMP-13阻害活性は、IC50値で44 nMであった。

### 試験例3

#### ラット半月板部分切除モデルにおける薬理試験

- 10 6週齢のSD (IGS) 雄性ラット(日本チャールス・リバー社より購入)を使用し、エーテル麻酔下でラット右後肢の膝関節部分の毛をバリカンで剃った後、外側側副靭帯の関節側の皮膚を靭帯にそって切開した。続いて筋膜を切開し、外側側副靭帯を3mm程度切除した後、内側半月板を露呈させ、半月板の付着物を取り除き、半月板をピンセットでつまみ、マイクロ剪刀でピンセットにそって半月板の一部を切
- 15 除した。筋膜、皮膚を縫合した。処置1週間後より、試験化合物の投与を開始した。試験化合物の投与容量は、10 ml/kg (溶媒0.5%メチルセルロース)で6回/週、3週間、経口投与を行い、体重測定後、右後肢脛骨を採取し、10%中性緩衝ホルマリン固定を行なった。組織標本として、パラフィン標本を作製した。まず、パラフィン包埋した後、厚さ6  $\mu$ mで薄切し、サフラニンO/ファーストグリーン染色を施した。組織標本の作製部位はホルマリン固定後、肉眼的に観察しもっとも変性が激しく起こっていた正面から3mmの位置とした。評価方法としては、プロテオグリカンの染色性の低下を軟骨変性の指標として用いて、脛骨内側の軟骨部位を下記の図のように9部位に分け、それぞれの部位についてプロテオグリカンの染色性の低下をブラインドでスコア付けを行なった。1部位の最高スコアを1とし
- 20 、染色性の低下の割合により数値化し(例: 1/4の部位で染色性が低下した場合スコア0.25)、9部位の合計をその標本のスコア(0-9)とした。各群の平均値を算出し、病態コントロール群の軟骨変性の程度を100%とし、各化合物の軟骨変性抑制率を次式により計算した。

抑制率(%) = 1 - (投薬群の平均スコア値/コントロール群のスコア値) × 100

その結果、実施例7の化合物が50mg/kgで52%の軟骨変性抑制率を示し、本発明化合物が変形性関節症に対する優れた薬理作用を有することが認められた。

#### 産業上の利用可能性

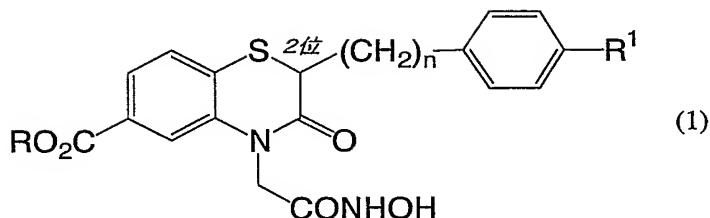
- 5      本発明により、医薬品の有効成分として有用な新規なベンゾチアジーン-3-オン化合物を提供することが可能となった。すなわち、本発明化合物は良好な経口吸収性を示すとともに、生体内において代謝され優れたマトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を示す化合物を与えることから、変形性関節症、慢性関節リウマチなどの軟骨変性疾患、癌細胞の転移などの治療剤、予防剤又は抗炎症剤等として有用である。
- 10      また、前記ベンゾチアジーン-3-オン化合物を収率良く製造するための製造中間体である、2-チオカルボン酸誘導体や、光学活性な2-ヒドロキシカルボン酸を製造することが可能となった。

#### 配列表フリーテキスト

- 15      配列番号1：PCRプライマー  
配列番号2：PCRプライマー  
配列番号3：合成ペプチド

## 請求の範囲

1. 式(1) :



(式中、nは3又は4を表し、Rはエチル基又は水素原子を表し、R<sup>1</sup>はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基又はハロアルコキシ基を表す。)

で表されるベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩。

2. 式(1)において、R<sup>1</sup>がフッ素原子、塩素原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基である、請求項1に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩。

3. 式(1)において、2位の立体配置がS体である、請求項1又は2に記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩。

4. Rがエチル基である、請求項1～3のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩。

5. Rが水素原子である、請求項1～3のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩。

6. 式(1)で表される化合物が、(–)-エチル 4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボキシラートである、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

7. 式(1)で表される化合物が、(–)-4-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸である、請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

8. 請求項1～7いずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

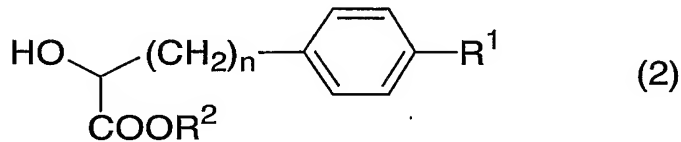
9. 請求項1～7のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻



害剤。

10. 請求項1～7のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する軟骨変性疾患もしくは炎症性疾患の治療剤又は予防剤。

5 11. 式(2)：



(式中、nは3又は4を表し、R<sup>1</sup>はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基又はハロアルコキシ基を表し、R<sup>2</sup>は炭素数2又は3のアルキル基、4-ニトロベンジル基、又は2, 2, 2-トリクロロエチル基を表す。)

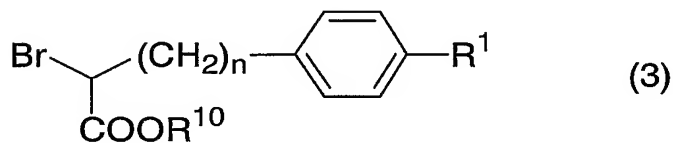
10 で表される化合物。

12. 炭素数2又は3のアルキル基がエチル基である、請求項11に記載の化合物。

13. 立体配置がS体である、請求項11又は12に記載の化合物。

14. 立体配置がR体である、請求項11又は12に記載の化合物。

15 15. 式(3)：



(式中、nは3又は4を表し、R<sup>1</sup>はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルキル基又はハロアルコキシ基を表し、R<sup>10</sup>は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、4-ニトロベンジル基、又は2, 2, 2-トリクロロエチル基を表す。)

20 で表される化合物。

16. 炭素数1～6のアルキル基がメチル基又はエチル基である、請求項15に記載の化合物。

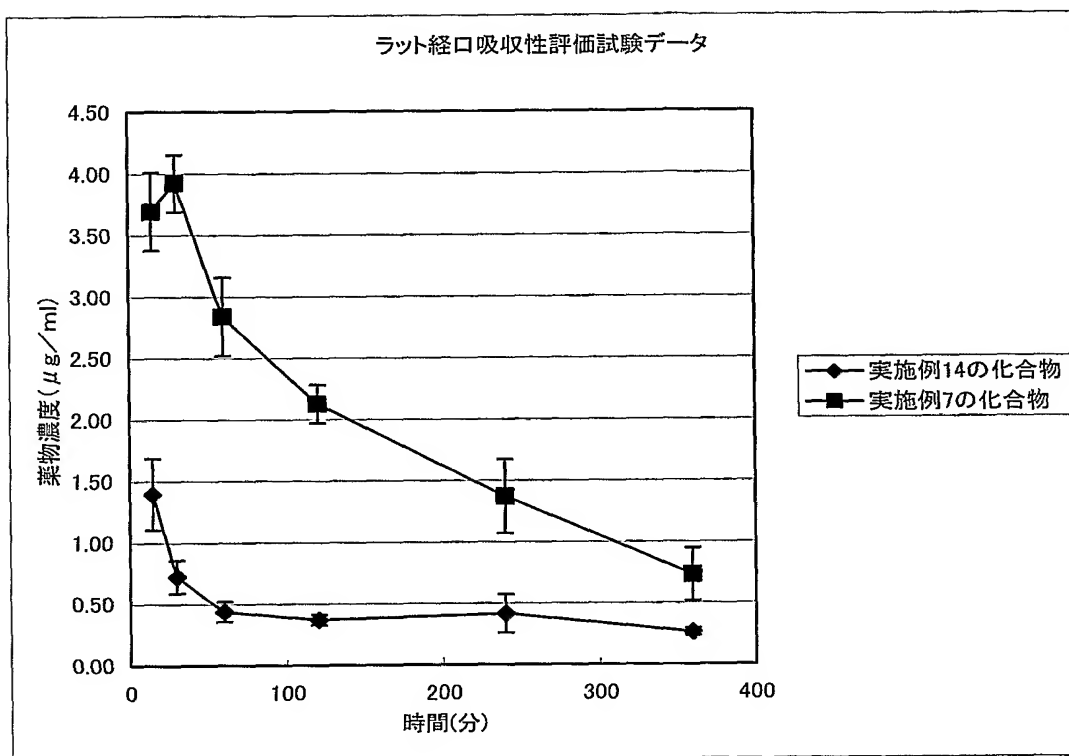
17. 立体配置がS体である、請求項15又は16に記載の化合物。

18. 立体配置がR体である、請求項15又は16に記載の化合物。

1 / 1

図面

図 1



1/2  
SEQUENCE LISTING

<110> SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED

<120> Benzothiazine-3-one compounds and the intermediate thereof

<130> 533791

<150> JP2004-057808

<151> 2004-03-02

<160> 3

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer for PCR

<400> 1

aataagcttc caccatgcat ccaggggtcc tggc

34

<210> 2

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer for PCR

<400> 2

ccgctcgagt taccccaaat gctcttcagg

30

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

2/2

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; substrate peptide

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (6).. (6)

&lt;223&gt; AMIDATION

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (1).. (1)

&lt;223&gt; Xaa at position 1 means 7-methoxycoumalin-4-yl proline

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (5).. (5)

&lt;223&gt; Xaa at position 5 means L-[N-(2, 4-dinitrophenyl)-L-2, 3-diaminopropionyl]-alanine

&lt;400&gt; 3

Xaa Leu Gly Leu Xaa Arg

1

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003821

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D279/16, A61K31/5415, A61P29/00, 43/00, C07C59/64, 69/734, 205/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D279/16, A61K31/5415, A61P29/00, 43/00, C07C59/64, 69/734, 205/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-128769 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 09 May, 2002 (09.05.02), Claims; Par. No. [0020] (Family: none)	1-10
Y	JP 2002-542238 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 10 December, 2002 (10.12.02), Claims; pages 128 to 138; Par. No. [0117] & WO 2000/063197 A1	1-10
A	WO 2003/055851 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.) 10 July, 2003 (10.07.03), (Family: none)	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 June, 2005 (03.06.05)

Date of mailing of the international search report

21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003821

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014389 A1 (WARNER-LAMBERT CO., LLC.), 19 February, 2004 (19.02.04), (Family: none)	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003821

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compounds of claims 11-18 considerably differ in the basic skeleton of the compounds themselves from the compounds and uses thereof of claims 1-10. In view of this, there is no matter common between claims 11-18 and claims 1-10 which is regarded as a special technical feature. No technical relationship can be found in the meaning of Rule 13 of the Regulations under the PCT.

Therefore, the subject matters of claims 1-10 and those of claims 11-18 do not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Claims 1-10

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> C07D279/16, A61K31/5415, A61P29/00, 43/00, C07C59/64, 69/734, 205/56										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> C07D279/16, A61K31/5415, A61P29/00, 43/00, C07C59/64, 69/734, 205/56										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2005年									
日本国実用新案登録公報	1996-2005年									
日本国登録実用新案公報	1994-2005年									
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN), REGISTRY (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号								
Y	JP 2002-128769 A (住友製薬株式会社) 2002.05.09, 請求の範囲、段落20 (ファミリーなし)	1-10								
Y	JP 2002-542238 A (住友製薬株式会社) 2002.12.10, 請求の範囲、128-138頁、117段落 & WO 2000/063197 A1	1-10								
A	WO 2003/055851 A1 (住友製薬株式会社) 2003.07.10 (ファミリーなし)	1-10								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 03.06.2005		国際調査報告の発送日 21.6.2005								
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 潤野 留香 電話番号 03-3581-1101 内線 3492								



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	W0 2004/014389 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC) 2004.02.19 (ファミリーなし)	1-10

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲11-18に記載の化合物は、請求の範囲1-10に記載の化合物およびその用途に関する発明とは、化合物自体の基本骨格が大きく異なっている。

してみると、両者の発明間には、特別な技術的特徴と考えられる事項はなく、PCT規則13の意味における技術的な関連を見いだすことはできない。

よって、請求の範囲1-10、11-18に係る発明は、単一性の要件を満たしていない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-10

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。